



kombináció egy mutációt hordozó gén javítását eredményezi. Magyarországon is számos kutatóműhelyben dolgoznak hasonló jellegű problémák megoldásán.

IRODALOM

- [1] T. Lindahl: Instability and decay of the primary structure of DNA. *Nature* (1993) 362, 709–715.
- [2] T. Lindahl, B. Nyberg: Rate of depurination of native deoxyribonucleic acid. *Biochemistry* (1972) 11, 3610–3618.
- [3] T. Lindahl, A. Andersson: Rate of chain breakage at apurinic sites in double-stranded deoxyribonucleic acid. *Biochemistry* (1972) 3618–3623.
- [4] T. Lindahl, B. Nyberg: Heat-induced deamination of cytosine residues in deoxyribonucleic acid. *Biochemistry* (1974) 13, 3405–3410.
- [5] T. Lindahl: An N-glycosidase from *Escherichia coli* that releases free uracil from DNA containing deaminated cytosine residues. *Proc Natl Acad Sci USA* (1974) 71, 3649–3653.
- [6] T. Lindahl, R.D. Wood: Quality control by DNA repair. *Science* (1999) 286, 1897–1905.
- [7] G. Dianov, T. Lindahl: Reconstitution of the DNA base excision-repair pathway. *Curr Biol* (1994) 4, 1069–1076.
- [8] Y. Kubota, R.A. Nash, A. Klungland, P. Schär, D.E. Barnes, T. Lindahl: Reconstitution of DNA base excision-repair with purified human proteins: interaction between DNA polymerase beta and the XRCC1 protein. *EMBO J* (1996) 15, 6662–6670.
- [9] A. Sancar, C.S. Rupert: Cloning of the phr gene and amplification of photolyase in *Escherichia coli*. *Gene* (1978) 4, 295–308.
- [10] A. Sancar, A.M. Hack, W.D. Rupp: Simple method for identification of plasmid-coded proteins. *J Bacteriol* (1979) 137, 692–693.
- [11] A. Sancar, W.D. Rupp: A novel repair enzyme: UVRABC excision nuclease of *Escherichia coli* cuts a DNA strand on both sides of the damaged region. *Cell* (1983) 33, 249–260.
- [12] I. Husain, B. Van Houten, D.C. Thomas, M. Abdel-Monem, A. Sancar: Effect of DNA polymerase I and DNA helicase II on the turnover rate of UvrABC excision nuclease. *Proc Natl Acad Sci USA* (1985) 82, 6774–6778.
- [13] C. Petit, A. Sancar: Nucleotide excision repair: from *E. coli* to man. *Biochimie* (1999) 81, 15–25.
- [14] D. Mu, C.H. Park, T. Matsunaga, D.S.Hsu, J.T. Reardon, A. Sancar: Reconstitution of human DNA repair excision nuclease in a highly defined system. *J Biol Chem* (1995) 270, 2415–2418.
- [15] G.B. Sancar, F.W. Smith, R. Reid, G. Payne, M. Levy, A. Sancar: Action mechanism of *Escherichia coli* DNA photolyase. I. Formation of the enzyme-substrate complex and the absolute action spectrum. *J Biol Chem* (1987) 262, 478–485.
- [16] M.S. Jorns, E.T. Baldwin, G.B. Sancar, A. Sancar: Action mechanism of *Escherichia coli* DNA photolyase. II. Role of the chromophores in catalysis. *J Biol Chem* (1987) 262, 486–491.
- [17] G.B. Sancar, M.S. Jorns, G. Payne, D.J. Fluke, C.S. Rupert, A. Sancar: Action mechanism of *Escherichia coli* DNA photolyase. III. Photolysis of the enzyme-substrate complex and the absolute action spectrum. *J Biol Chem* (1987) 262, 492–498.
- [18] Y.-T. Kao, C. Saxena, L. Wang, A. Sancar, D. Zhong: Direct observation of thymine dimer repair in DNA by photolyase. *Proc Natl Acad Sci USA* (2005) 102, 16128–16132.
- [19] A. Sancar: Regulation of the mammalian circadian clock by cryptochrome. *J Biol Chem* (2004) 279, 34079–34082.
- [20] P.J. Pukkila, J. Peterson, G. Herman, P. Modrich, M. Meselson: Effects of high levels of DNA adenine methylation on methyl-directed mismatch repair in *Escherichia coli*. *Genetics* (1983) 104, 571–582.
- [21] A.L. Lu, S. Clark, P. Modrich: Methyl-directed repair of DNA base-pair mismatches in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* (1983) 80, 4639–4643.
- [22] S.S. Su, P. Modrich: *Escherichia coli* mutS-encoded protein binds to mismatched DNA base pairs. *Proc Natl Acad Sci USA* (1986) 83, 5057–5061.
- [23] M. Grilley, K.M. Welsh, S.S. Su, P. Modrich: Isolation and characterization of the *Escherichia coli* mutL gene product. *J Biol Chem* (1989) 264, 1000–1004.
- [24] K.M. Welsh, A.L. Lu, S. Clark, P. Modrich: Isolation and characterization of the *Escherichia coli* mutH gene product. *J Biol Chem* (1987) 262, 15624–15629.
- [25] R.S. Lahue, K.G. Au, P. Modrich: DNA mismatch correction in a defined system. *Science* (1989) 245, 160–164.
- [26] L. Dzantiev, N. Constantin, J. Genschel, R.R. Iyer, P.M. Burgers, P. Modrich: A defined human system that supports bidirectional mismatch-provoked excision. *Mol Cell* (2004) 15, 31–41.

Szendrei Kálmán–Csupor Dezső

■ SZTE Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziás Intézet

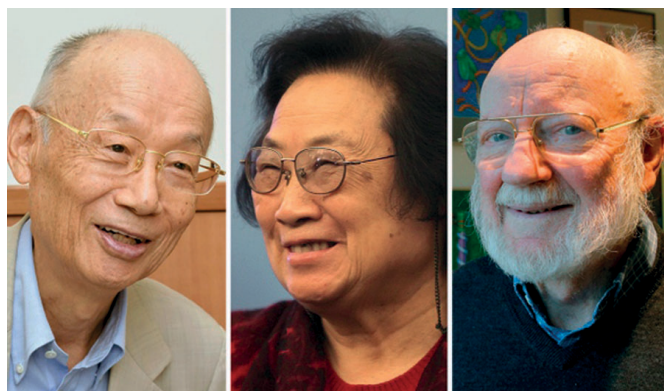
Megosztott Nobel-díj két természetes eredetű gyógyszermolekula felfedezéséért

Az orvosi-életteni Nobel-díjak több mint 100 éves történetében nagy ritkaságnak számít, hogy gyógyszermolekula felfedezését ítéli a Nobel Bizottság jutalomra méltónak. Nobel-díjjal elsősorban nagy jelentőségű elméleti kutatásokat jutalmaznak; a korábbi példák (hormonok, vitaminok) az emberi szervezet életteni folyamatainak kutatásából származtak és gyógyszerként történő alkalmazásuk is a szervezet egyensúlyi folyamatainak befolyosolását, helyreállítását célozta.

2015 októberében a Nobel Bizottság bejelentette, hogy ebben az évben az orvosi-életteni díjjal megosztva jutalmazza Juju Tu kínai kutatót a malária, William C. Campbell ír és Omura Satoshi japán kutatót pedig a féregfertőzések gyógyításában elért úttörő eredményeikért.

A természetes artemizinin és a származékai

Az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által az 1970-es években nagy lelkesedéssel meghirdetett „Egészséget mindenkinek 2000-re” kampányról hamar kiderült, hogy túlzott, irreális elvárásokat fogalmaz meg. A fertőzéses és krónikus megbetegedések számának gyors emelkedése megújult erőfeszítéseket tett indokolttá a kormányok és a gyógyszerkutatás részéről. Minderre tipikus példák

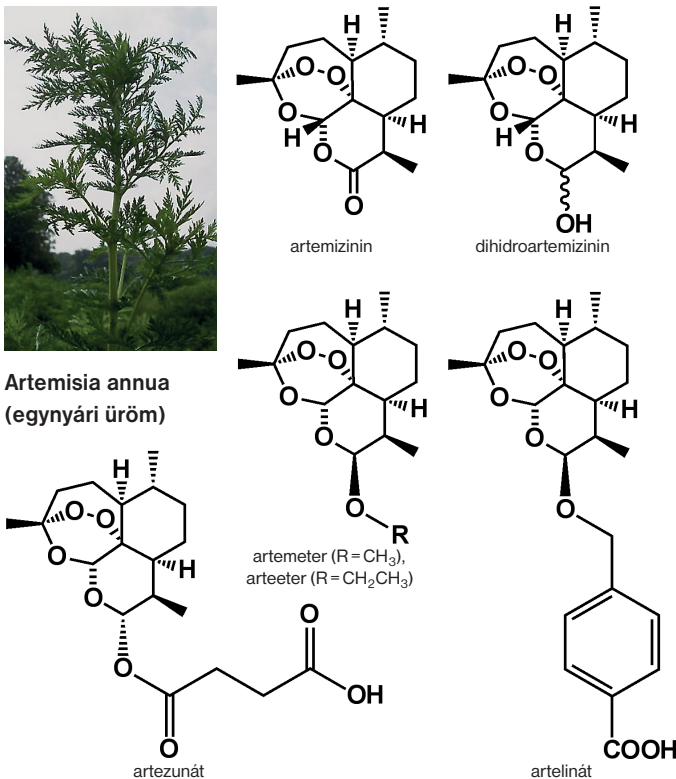


Omura Satoshi, Juju Tu és William C. Campbell (balról jobbra), az orvosi Nobel-díjasok

da a malária: a WHO zászlaja alatt elindított maláriaeradikációs kampány korlátai a kezdeti sikerek után már korán jelentkeztek. A kininből származtatott maláriaellenes szerekkel (klorokin, meflokin) szemben rezisztenciát mutató kórokozók (elsősorban a *Plasmodium falciparum*) Afrika-szerte és Délkelet-Ázsiában gyors tempóban ismét terjedtek. Világszerte intenzív keresés in-



dult újabb, biztonságosabb maláriaellenes hatóanyagok után [1,2]. Érdekes módon az első áttörést egy olyan titkosított kutatás hozta meg, amelynek célja a Dél-Kínában és a vietnami háborúban tömegeket gyilkoló rezisztens malária megfékezése volt. A kínai kormány utasítására 1967-től kezdve még kínai viszonyok között is jelentős, mintegy 500 főt számláló kutatócsoport kezdett hatékony maláriaellenes szert keresni. Öt év alatt kb. 40 000 szintetikus vegyület és több száz, a tradicionális kínai orvoslásban „lázcsillapításra” használt gyógynövény és teakeverék aktivitásának vizsgálatát végezték el *Plasmodiummal* fertőzött egeren. A biztató hatást mutató növényi anyagok közül kiemelkedett egy Dél-Kínában honos *Artemisia* faj, az *A. annua* (helyi nevén quinghao, magyar nevén egynyári üröm), amelynek teája jelentős *Plasmodium*-ellenes hatást mutatott. 1972-re sikerült az aktív vegyületet (az artemizinin) tisztán előállítani, majd 1975-re a szerkezetét is meghatározták. Kiderült, hogy egy új, szokatlan triciklusos szeszkviterpén endoperoxidról van szó (1. ábra). Az anyag felfedezésében Juju Tu érdemeit alapvetőnek ítélte a kínai kormány és a Nobel Bizottság is [3,4].



Az artemizinin szerkezete értelmezhetővé tette a kórokozóellenes hatást és útmutatással szolgált a molekula későbbi felszintetikus optimalizálásához is. A következő években elvégzett *in vitro* és *in vivo* vizsgálatokban megfigyelték, hogy a vegyület hőre érzékeny, vízben gyengén oldódik, biohasznosulása viszonylag alacsony (felezési ideje rövid, azaz a szervezetben hamar lebomlik) [Hiba! A könyvjelző nem létezik.,5]. Az artemizinin iránti piaci igény nagyon gyorsan növekedett, gazdaságos ipari szintézisét viszont a mai napig sem sikerült megoldani. Így az egyetlen megoldás sokáig a magas hatóanyagszintet biztosító növényi nyersanyag termesztése és az artemizinin ipari méretű extrakciója volt. Ezt elsősorban Kínának sikerült megoldania, de évtizedek óta termesztik gyógyszeripari nyersanyagként Kenyában, Tanzániában, Madagaszkáron és Ázsia több országában is. Az utóbbi évek fejleménye, hogy az artemizinin biotechnológiai úton is elő tudják állítani gazdasá-

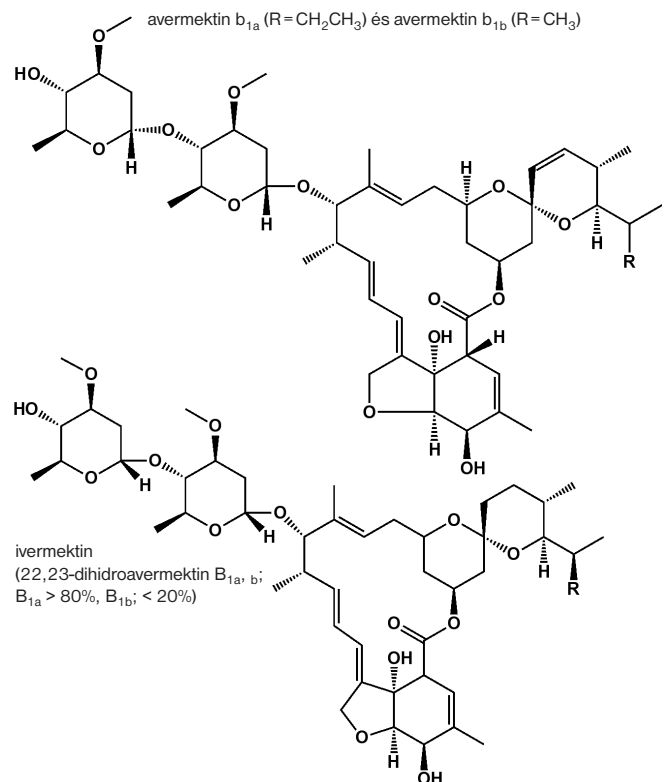
gosan a gyógyszeripar számára. Egyidejűleg megindult a kedvezőbb terápiás profilú félszintetikus származékok keresése, majd ipari előállítása. Viszonylag egyszerű átalakításokkal hamarosan egész sor jobb hasznosulású, előnyösebb artemizinin-származék (dihidroartemizinin, artemeter, arteeter, artezunát, artelinát) termelése és forgalmazása kezdődött meg, elsősorban kombinációs termékek formájában [Hiba! A könyvjelző nem létezik.,6]. A könyvjelző nem létezik.,6]. Mára közel félszáz kis és nagy gyógyszergyártó érdekelt ezen a piacon; eredeti és generikus termékeik ma elsősorban a világ szegényebb felén kerülnek szétosztásra a betegek milliói számára különböző alapítványi és humanitárius gyógyszer-adományozási programok segítségével [Hiba! A könyvjelző nem létezik., Hiba! A könyvjelző nem létezik., Hiba! A könyvjelző nem létezik.,]. Az ENSZ Millennium Fejlesztési Célok program keretében Kína kormánya 2020-ra meghirdette az ország maláriamentességét – ez az artemizinin felfedezése nélkül aligha lenne lehetséges [7].

Összességében az artemizinin alapú szerek nagyon jelentős előrelépést jelentenek a malária elleni küzdelemben. Viszonylagos olcsóságuk ellenére számos kutatócsoport és gyár törekvése a hozzáférhetőség további növelése és a növényi nyersanyagbázistól független totálszintetikus vagy biotechnológiai gyártás, valamint újabb származékok, illetve az artemizinin vezérmolekulán alapuló szintetikus szerek keresése. Érdekes fejleményként az ezredforduló óta más terápiás területen (vérmételetbetegség, immunhiányos állapotok, rosszindulatú daganatok) is vizsgálják egyes artemizinin-származékok alkalmazhatóságát [Hiba! A könyvjelző nem létezik.,].

Az avermektinek felfedezése és jelentősége

Az artemizinin felfedezésével csaknem egy időben, 1973-ban indult az a kutatás, amelyben egy japán kutatóintézet és egy nagy amerikai gyógyszergyártó (Merck Sharp & Dohme, MSD) tartós

2. ábra. Az avermektinek és dihidroszármazékaik keveréke, az ivermektin





együttműködése teljesen új, nagy hatású parazitaellenes szereket eredményezett. A japán intézetben Omura munkacsoportja több ezer mikrobiális eredetű fermentációs termék *in vivo* (fertőzött egereken) tesztelése során felfedezte, hogy az egyik talajbaktérium (*Streptomyces avermectinius*) kivonata egész sor állat- és humán patogén parazitára (férgek, rovarok) gátló hatású. A kivonatból tiszta formában kinyerték a hatásért felelős anyagot, amelyet avermektinnek neveztek el. 1979-re kiderült, hogy az avermektin nem egységes anyag, hanem szerkezetükben teljesen új makrociklusos homológok keveréke (2. ábra). Standardizálhatóságának megkönnyítésére a keverék dihidro-származékát állították elő és a későbbi biológiai, toxicitási vizsgálatok többségét ezzel az ivermektinnek elnevezett keverékkel végezték [8,9].

Az ivermektin páratlan sikerében döntőnek bizonyult, hogy az Omura-csoport az amerikai MSD cégben olyan jelentős ipari partnerre talált, amely érdekelt volt parazitaellenes szerek fejlesztésében, eleinte állatgyógyászati, majd a sikerek láttán humán alkalmazási céllal is. Ezzel a háttérrel az ivermektin fejlesztése gyorsan haladt előre, és néhány éven belül állatgyógyászati szerként került piacra. Alkalmazása számos, hatalmas károkat okozó parazitával szemben rendkívül sikeresnek bizonyult. Az állatgyógyászatban nagyon gyorsan piacvezetővé vált, és 1986-ra már 46 országban mintegy 320 millió szarvasmarhát, 150 millió bányát, 21 millió lovat és 6 millió sertést kezeltek vele. Campbell, az MSD kutatásvezetője úgy vélte, hogy a szer humán alkalmazásra is ígéretes lehet. A megfelelő parazitahordozó szarvasmarhák, majd lovakkal végzett kipróbálás teljes mértékben igazolta feltevését. Kezdetben önkéntes betegeken, majd a szükséges klinikai vizsgálatokban keretében az ivermektin kiváló szernek bizonyult több parazitafertőzés gyors kezelésére, végleges gyógyítására. Az ivermektinnel gyógyítható betegségek a trópusokon hatalmas tömegeket érintenek súlyos, irreverzibilis következményekkel (részleges vagy teljes vakság, idegrendszeri károsítás stb.).

1988-ban megegyezés jött létre gyártó MSD, a WHO, a Világbank és több nagy nemzetközi szervezet között az ivermektin-kezelések megszervezésére a legsúlyosabban érintett afrikai or-

szágokban humanitárius segélyként, teljesen ingyenesen. Ez volt az első ilyen jellegű humanitárius kezdeményezés a WHO koordinálásával. A mai napig tartó programnak is köszönhető, hogy az ivermektint ma a múlt század egyik legnagyobb gyógyszereskerének tekinti a nemzetközi tudományos világ [10]. A siker hatására kiterjedt kutatások folynak módosított származékokkal, tucatnyi ilyen anyag került forgalomba, illetve van jelenleg fejlesztés alatt [11].

Bár a megosztott Nobel-díjakat két, egymástól függetlenül tevékenykedő csoport vezetői kapták, nem nehéz észrevenni, mi a közös pont a két díjazott kutatásban: az artemizinin és az ivermektin egyaránt természetes eredetű vegyület. A mikrobiális és növényi eredetű molekulák a modern gyógyszergyártás kezdete óta fontos szerepet töltek be: kezdetben alapanyagként, később felszintézisek kiindulópontjaként, ötletadó molekulaként tekintettek a természetes vegyületekre. Bár a 20. század második felében ez a gyógyszerfejlesztési megközelítés némileg háttérbe szorult (több gyógyszergyár bezárta természetes anyagokkal foglalkozó kutatóközpontját), a tisztán szintetikus alapú gyógyszerfejlesztés, a kombinatorikus kémia nem váltotta be a reményeket, az új gyógyszermolekulák száma az elmúlt két évtizedben nagyon visszaesett. Úgy tűnik, újra fokozódik az érdeklődés a természetből származó molekulák iránt – ennek jele az idei kettős Nobel-díj is.

IRODALOM

- [1] L. Cui, X.Z. Su, Expert Rev Anti Infect Ther. (2009) 7, 999.
- [2] World Health Organization, WHO Briefing on Malaria Treatment Guidelines and Artemisinin Monotherapies, WHO, Geneva, 2006.
- [3] Y. Tu, Nat Med. (2011) 17, 1217.
- [4] C.J. Woodrow, R.K. Haynes, S. Krishna, Postgrad Med J. (2005) 81, 71.
- [5] P.G. Bray, S.A. Ward, P.M. O'Neill, Curr Top Microbiol Immunol. (2005) 295,3.
- [6] D. Sinclair, B. Zani, S. Donegan, P. Olliaro, P. Garner, Cochrane Database Syst Rev. (2009) 8, Cd007483.
- [7] C. Chen, Infect Dis Poverty. (2014) 3, 9.
- [8] S. Omura, A. Crump, Nat Rev Microbiol. (2004) 2, 984.
- [9] A. Crump, S. Omura, Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. (2011) 87, 13.
- [10] G. Burnham, T. Mebrahtu, Trop Med Int Health. (2004) 9, A26.
- [11] T. Pitterna, J. Cassayre, O.F. Hüter, P.M. Jung, P. Maiefisch, F.M. Kessabi, L. Quaranta, H. Tobler, Bioorg Med Chem. (2009) 17, 4085.

Horváth Dezső

■ MTA Wigner Fizikai Kutatóközpont, Budapest és MTA Atommagkutató Intézet, Debrecen

Neutrínóoszilláció és neutrínótömeg

Fizikai Nobel-díj, 2015

A 2015-ös fizikai Nobel-díjat *Takaaki Kajita* (Japán) és *Arthur B. McDonald* (Kanada) kapta „a neutrínóoszilláció felfedezéséért, amely megmutatta, hogy a neutrínók is rendelkeznek tömeggel”. Ez már a negyedik Nobel-díj volt a neutrínófizikában elért kísérleti eredményekért: a korábbiakat *Lederman*, *Schwartz* és *Steinberger* kapta 1962-ben, *Reines* 1995-ben, valamint *Davis* és *Koshiba* 2002-ben.

A részecskefizika elmélete, amelyet történeti okokból standard modellnek hívunk, eredetileg feltételezte, hogy a neutrínók nem rendelkeznek nyugalmi tömeggel. Az elemi részecskék (kvarkok és leptonok) tömegét az elmélet a szimmetriasértési BEH-me-

chanizmussal származtatja, amelyet a Higgs-bozon felfedezése igazolt, és amelynek kifejlesztéséért *François Englert* és *Peter Higgs* kapott Nobel-díjat két éve.

A neutrínók létezését a megmaradási törvények megmentésére javasolta *Wolfgang Pauli*, amikor hiányzó energiát és impulzust fedeztek fel részecskereakciókban: olyan semleges részecskéket, amelyeket nem vesznek észre a detektorok. Létezésüket azóta már régen kimutatták atommagok béta-bomlásában (Magyarországon először *Szalay Sándor* és *Csikai Gyula* Debrecenben) és kozmikus sugarakban (ezért *Raymond Davis* és *Masatoshi Koshiba* kapott Nobel-díjat 2002-ben). Neutrínók az ősb-