

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSBEN

Gyógyszerészet 60. 412-413. 2016.

Camptotheca acuminata – kamptotecin

Csábi József

A Kínában őshonos *Camptotheca acuminata* a *Nyssaceae* családba tartozó, akár huszonöt méter magasra is megnövő, nedves, meleg, napsütötte helyeket kedvelő fa (**1. ábra**). Számos országban, köztük az Amerikai Egyesült Államokban, Indiában és Japánban is előszeretettel ültetik dísznővényként [1]. A hagyományos kínai orvoslásban a növényt gyomor-, máj-, lép-, epehólyag-, valamint bőrbetegségek, illetve leukémia kezelésére is alkalmazták [1]. Kínai neve „xi shu” – szó szerinti fordításban: „boldog fa” – is a növény mindenféle betegségből gyógyító, „boldogságot hozó” hatására utal. Jelentősége mégis elsősorban a benne található tumorelles hatású, pentaciklusos alkaloidnak, a kamptotecinnek (**2. ábra**) köszönhető.

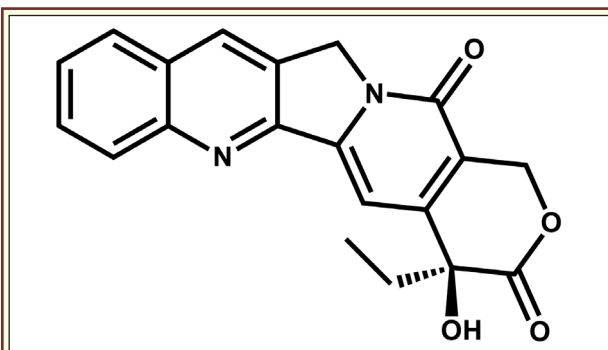
A kamptotecin története az 1950-es évekbe nyúlik vissza, amikor *M. E. Wall* és munkatársai az Egyesült Államokban, az Eastern Regional Research Laboratory, United States Department of Agriculture (USDA)

munkatársaiként több ezer növényen végeztek el szűrővizsgálatot kortizon szintéziséhez felhasználható szteroidok után kutatva. 1957-ben Wall felkereste *Jonathan Hartwell*-t, akit a növényi eredetű antitumor hatású anyagok kutatásának úttörőjeként tartanak számon, és egy együttműködés keretében megvizsgálták mintegy ezer növényi kivonat daganatellenes hatását CA-755 tumorsejteken. A vizsgálatok során a *Camptotheca acuminata* kérgének kivonata kiemelkedően hatásosnak bizonyult. Ez felkeltette Wall érdeklődését, és elhatározta, hogy felkutatja a hatásért felelős vegyületet. Mivel az USDA-nál nem volt lehetősége ilyen jellegű vizsgálatok elvégzésére, Wall 1960-ban létrehozott egy növénykémiai kutatócsoportot az Észak-Karolinai Research Triangle Institute keretein belül. A kutatócsoporthoz csatlakozott *M. C. Wani* is, akivel közösen mintegy 20 kg növényi anyagból kiindulva 1966-ban sikerrel izolálták a hatásért felelős kamptotecint [2]. Tekintve, hogy a vegyület rosszul oldódik vízben, annak vízdoldékony nátriumsóját alkalmazták a továbbiakban az Amerikai Nemzeti Rákkutató Intézetben (NCI) folytatott klinikai vizsgálatok során. A tapasztalt súlyos mellékhatások – neutropénia, trombocitopénia, haemorrhagiás cisztitis, súlyos hasmenés – miatt azonban a vizsgálatokat leállították és a kamptotecin kutatása hosszú időre háttérbe szorult. Majdnem húsz év elteltével, 1985-ben azonban ismét a figyelem középpontjába került, amikor is kimutatták, hogy a kamptotecin elsődleges támadási pontja az előrehaladott stádiumú rákos sejtekben emelkedett mennyiségben jelenlevő topoizomeráz I enzim [3].

A topoizomeráz enzimek fontos szerepet töltenek be a DNS működésének – replikáció és transzkripció – szabályozásában: a többszörösen felcsavarodott DNS szerkezetét meghatározott helyen fellazítják és átrendezik [4]. A topoizomeráz I aktív centrumában levő tirozin hidroxilcsoportja a DNS egyik szálának valamely foszfodiészteréhez kapcsolódva a DNS-szál hasadását okozza. A kamptotecin az így kialakult topoizomeráz I–DNS-komplexhez kötődve stabilizálja azt, megakadályozva a DNS-szál újraegyesülését. Végeredményben a kromoszómális DNS fragmentációja a sejt pusztulásához vezet. A topoizomeráz I enzim nagyobb mennyiségben van jelen a vastagbél, petefészek és prosztata tumorokban, ami magyarázatul szolgálhat e szervek fokozott érzékenységére kamptotecinnel szemben [3, 5].



1. ábra: *Camptotheca acuminata*



2. ábra: Kamptotecin

A '80-as évek második felében újabb topoizomeráz I gátló vegyületek után kutatva a kamptotecin több szerkezeti analógját is kifejlesztették, melyek közül kettő, a topotekán és az irinotekán hazánkban is forgalomban van, és fontos részét képezik a gyógyszeres daganatterápiának [3]. A topotekán egy, a pentaciklusos alkaloidváz A-gyűrűjén bázikus oldalláncot tartalmazó vízdékony vegyület, melyet petefészek- és kissejtes tüdőrák kezelésében alkalmaznak. A másik, gyakorlatban alkalmazott kamptotecinszármazék, az irinotekán, egy prodrug, amiből a szervezetben a karboxilészteráz enzim hatására egy SN-38 nevű aktív metabolit keletkezik. Az irinotekánt önmagában vagy fluoropirimidinekkel kombinálva első vonalbeli szerként alkalmazzák előrehaladott kolorektális daganatok kezelésében [6]. Napjainkban Magyarországon topotekántartalmú készítményekkel oldatos infúzióhoz való koncentrátum, por, illetve liofilizátum formájában találkozhatunk, míg irinotekánt tartalmazó készítményeket oldatos infúzióhoz való 20 mg/ml töménységű koncentrátumként forgalmazznak [7].

Mindkét gyógyszervegyületet iparilag felszintetikus úton, kamptotecinből állítják elő, melyet két növényfaj, a *Camptotheca acuminata* és a *Nothapodytes foetida* kérgéből és magvaiból vonnak ki. A növényi forrásból történő izolálás azonban a fajok veszélyeztetettségét tekintve, illetve környezetvédelmi megfontolásból aggályokat vet fel [6]. Nem véletlen, hogy Kínában, a *Camptotheca acuminata* őshazájában, a növényt veszélyeztetettnek nyilvánították, az országból való kivitelét pedig korlátozták [1]. Kutatások folynak a kamptotecin bioszintetikus úton, szövet- és sejtkultúrák általi előállítására, ennek ipari szintű, gazdaságos megvalósítása azonban még nem megoldott. Bár a növény szinte minden részében található kamptotecint, legnagyobb koncentrációban (0,4%) a fiatal levelekben fordul elő. Ez az érték mintegy 1,5-szer magasabb, mint a magokban, és 2,5-szer magasabb, mint a kéregben talált mennyiség. A friss levelek magas koncentrációja az érés során gyorsan csökken, ez lehet a magyarázata annak, hogy a '60-as években végzett kísérletekben a levél kivonatok nem mutattak anti-tumor hatást. Mindennek fényében hatékony megoldás lehet a kamptotecin előállítására a fiatal levelek többszöri begyűjtése, és belőlük a vegyület kinyerése anélkül, hogy a növényben jelentősebb kárt okoznánk [6].

A kamptotecin – illetve a belőle felszintetikus úton előállított topotekán és irinotekán – jeles példája a növényi eredetű gyógyszervegyületek terápiába történő sikeres bevezetésének. Más növényi eredetű hatóanya-

gokkal – mint például a taxol, vinblasztin és vinkrisztin – egyetemben, jelentős előrelépést hozott a daganatterápiában. Bár az elmúlt évtizedekben a kombinatorikus kémia és a számítógépes gyógyszertervezés térhódításával párhuzamosan a természetes eredetű vegyületekből történő gyógyszerfejlesztés valamelyest háttérbe szorult – több gyógyszergyártó cég is visszafogta ilyen irányú fejlesztéseit –, a kutatók többsége mégis egyetért abban, hogy a természetes eredetű vegyületek kémiai és biológiai sokszínűségüknek köszönhetően továbbra is gazdag forrását jelentik új gyógyszervegyületek felkutatásának [8]. Jóllehet, az elmúlt évtizedben voltak törekvések a kamptotecin újabb felszintetikus származékainak – például rubitokán, exatekán, diflomotokán, gimatekán – gyógyszerre fejlesztésére, ezek a kutatások a klinikai vizsgálatok különböző fázisain nem jutottak túl [9]. Kísérletek igazolták, hogy a kamptotecin tumorelles hatása mellett parazitaellenes és antivirális hatással is rendelkezik, ami kilátásba helyezi a vegyület, illetve származékainak újabb indikációs területeken való alkalmazását is [6].

A *Camptotheca acuminata*ból izolált kamptotecin több mint fél évszázados története alátámasztja a természetes eredetű vegyületekből történő gyógyszerfejlesztés létjogosultságát, a belőle előállított származékok, a topotekán és az irinotekán mind a mai napig nélkülözhetetlen szerepet töltenek be a petefészek- és kissejtes tüdőrák, valamint a metasztatikus kolorektális daganatok gyógyszeres kezelésében.

IRODALOM

1. http://www.herbs2000.com/herbs/herbs_xi_shu.htm (letöltve: 2016.03.16.) – 2. Wall, M.E., Wani, M.C.: *J Ethnopharmacol* 51, 239-254 (1996). – 3. O'Leary, J., Muggia, F.M.: *Eur J Cancer* 34, 1500-1508 (1998). – 4. Fürst Z.: *Farmakológia. Medicina*, Budapest, 2001, p. 1078. – 5. Thomas, C.J., Rahier, N.J., Hecht, S.M.: *Bioorg Med Chem* 12, 1585-1604 (2004). – 6. Lorence, A., Nessler, C.L.: *Phytochemistry* 65, 2735-2749 (2004). – 7. <http://www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis/> (letöltve: 2016.03.16.) – 8. Raskin, I., Ribnicky, D.M., Komarnytsky, S., Ilic, N., Poulev, A., Borisjuk, N., Brinkera, A., Moreno, D.A., Ripoll, C., Yakoby, N., O'Neal, J.M., Cornwell, T., Pastor, I., Fridlender, B.: *Trends Biotechnol* 20, 522-531 (2002). – 9. Potterat, O., Hamburger, M.: Drug discovery and development with plant-derived compounds In: *Progress in Drug Research* Vol. 65, *Natural Compounds as Drugs* Vol. 1, Ed.: Petersen F., Amstutz R. Birkhäuser, Basel, 2008, p. 61.

CSÁBI J.: *Camptotheca acuminata* – camptothecin