

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

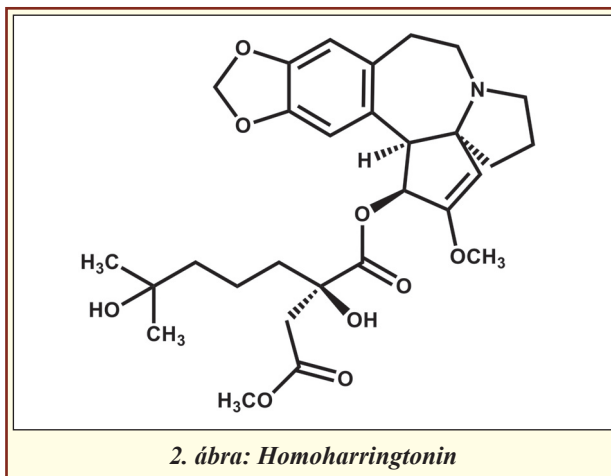
Gyógyszerészet 60. 469-471. 2016.

Cephalotaxus harringtonia – homoharringtonin

Fási Laura, Hunyadi Attila

A *Cephalotaxus harringtonia*, azaz a japán áltiszafa (1. ábra) egy kevésbé ismert, viszont annál nagyobb jelentőséggel bíró növény. Annak ellenére, hogy farmakológiai hatását már több mint 40 éve kimutatták, gyógyászati alkalmazására csak az utóbbi néhány évben került sor. Alkaloid típusú hatóanyagát, a homoharringtonint (HHT) (2. ábra) 2012 októberében engedélyezte az amerikai Food and Drug Administration (FDA) krónikus myeloid leukémiában szenvedő felnőttek kezelésére, akik két vagy több tirozin-kináz gátló gyógyszerrel szembeni rezisztenciával és/vagy toleranciával rendelkeznek. A HHT jelenleg Synribo® és Myelostat® néven van forgalomban [1].

A növény felfedezése valamint taxonómiai helyének meghatározása is érdekes és hosszú történet. A *Cephalotaxus harringtoniát*, azaz a japán áltiszafát



1. ábra: *Cephalotaxus harringtonia*

korábban a Taxaceae (tiszafafélék) növény családjának tagjaként tartották számon, mielőtt 1907-ben *F. W. Neger* a növények tobozán fellelhető különbségek alapján különválasztotta és megalkotta a Cephalotaxaceae, áltiszafafélék családját. *Thomas Andrew Knight* a fát *Taxus harringtonii* néven mutatta be 1837-ben Angliában, mint egy, a malajziai Penang-hegy ormain élő növényt. *Philipp Franz von Siebold* és *Joseph Gerhard Zuccarini* egy időben publikálták a növényt *Cephalotaxus drupacea* és *Cephalotaxus pedunculata* nevekkel, így sorolták jelenlegi nemzetségébe (*Cephalotaxus* Sieb. & Zucc.). 1870-ben pedig *Endlicher* hivatkozott a növényre először ezen a néven, és így vált elterjedté az irodalomban a *Cephalotaxus* mint nemzetségnév. Habár ma leggyakrabban a *Cephalotaxust* tekintik az áltiszafafélék családjának egyetlen nemzetségének (amely taxonómiai státuszt a legtöbb botanikus jóváhagyta), néhány szerző az *Amentotaxus* fajokat is idesorolja, így alkotva két nemzetséget a családon belül. Bár a világ különböző területein eddig 77 *Cephalotaxus* fajt/alfajt/változatot közöltek, ezek pontos és egyértelmű taxonómiai besorolását a növények közti határok elmosódása sok esetben megnehezíti [2].

A *Cephalotaxus* nemzetséghez tartozó növények elsősorban Kelet-Ázsiában és Észak-Indonéziában elterjedtek [2]. Maga a *C. harringtonia* Japán szigetein őshonos, fellelhető a déli Kjusútól egészen az északi Hokkaidóig. Kedveli a félárnyékos helyeket, valamint a gazdag talajokat. Ma már világszerte elterjedt dísznövény, Európában 1829 óta termesztik. Nevét *Harrington grófjáról* kapta, aki első között ültette kertjébe, labirintust emelve háza köré, hogy ezzel járjon felesége kedvében [3].

A *C. harringtonia* túlevelű kis fa vagy bokor, melynek 5 cm-es zöld levelei fésűszerűen sorakoznak a hajtás két oldalán. A levelek fonákján két ezüstös színű sztómasor található. Az új hajtások akár 3 évig is zöldek maradhatnak [3]. A növény kétlaki, bár a nőivarú egyedek hím növény hiányában gyakran hoznak terméketlen magokat tartalmazó termést. Termesztés esetén érdemes úgy ültetni, hogy öt nőivarú példányra legalább egy hím egyed jusson. A hím példányon megtalálható a gömb alakú krémszínű porzós virágzat, amely egy idő után bebarnul. A szintén gömb alakú termős virágok párosával helyezkednek el a nőivarú egyedek hajtásainak tövében. A pollen szétszóródása, így a beporzás márciustól májusig tartó folyamat. A lassan növekvő japán ártiszafa termése éretten barna, 2,5 cm hosszú, 1,5 cm széles tojásdad alakú, melyet a magokkal együtt gyakran fogyasztanak Japánban [3, 4]. A növény leginkább a félárnyékos helyeket kedveli, de az árnyéket is jól tolerálja. Bár a nyugvó növény hidegtűrő, tavasszal a fiatal növény, valamint a kifejlett példány is fagyérzékeny, ugyanakkor a reggeli napfénynek kitett helyek sem a legalkalmasabbak számára [4].

A növényből 1963-ban *Paudler és munkatársai* izolálták elsőként a daganatellenes hatás szempontjából inaktív cefalotaxint [5]. *Powell és munkatársai* 1970-ben izolálták és azonosították a *Cephalotaxus harringtonia* magjaiból a cefalotaxin különböző észtereit: harringtonint, homoharringtonint, izoharringtonint és dezoxiharringtonint [6]. A homoharringtonin több *Cephalotaxus* fajból, többek közt a *C. hainanensis*-ből és a *C. qinensis*-ből is kinyerhető [7]. Két évvel később ugyanez a kutatócsoport publikálta az anyagok L-1210 és P388 limfoid leukémia elleni hatását egerekkel végzett kísérletben [6]. Az észtercsoportok tehát rendkívül fontos szerepet játszanak az antitumor hatás kiváltásában; ennek megfelelően a különböző észterek hatáserőssége is jelentősen eltér [8].

A SciFinder adatbázisban fellelhető legkorábbi, 1984-ben végzett humán vizsgálat egy esettanulmány, amely az ausztrál *Kerry Burke* kezelésével kapcsolatos [9]. A korabeli ausztrál sajtóban nagy port kavaráó és heves szakmai vitákat is kiváltó eset során a végstádiumú beteget egy Kínából származó (ott klinikai vizsgálatok alatt álló), HHT-t tartalmazó készítménnyel kezelték volna. Erre a szakmai fórumok kezdeti elutasítása után a média jelentős pressziójának hatására kaptak egyszeri minisztériumi engedélyt, a beteget azonban sajnos nem sikerült megmenteni. Kínában és az Egyesült Államokban ugyanakkor már a 70-es évek elejétől végeztek klinikai vizsgálatokat, amelyek egyes sikerrel, bár összességében inkább pozitív eredménnyel zárultak [10]. Hosszú évtizedeknek kellett még azonban eltelnie, hogy a HHT-ből gyógyszer legyen. A máig elvégzett nagyszámú klinikai vizsgálatból itt csak egy önkényesen kiragadott hosszú távú fá-

zis II-es vizsgálat példáját említjük meg, amelynek eredményeit 2009 júniusában tették közvé. Ennek során krónikus myeloid leukémiában szenvedő betegeken alkalmaztak alacsony dózisu HHT infúziót 12 hónapra keresztül, így a kezelés sikere mellett a hosszú távú hatásossággal és toxicitással kapcsolatos kérdéseket is vizsgálták. A kontroll csoport tagjait interferon-alfával és hidroxikarbammiddal kezelték. A kezelést követően a betegek körülbelül egyharmadánál észleltek citogenetikai választ. Összességében azon betegek esetén tűnt előnyös választásnak a HHT, akiken az imatinib, az interferon-alfa kezelés, valamint a csontvelő-transzplantáció nem segített [11].

A krónikus myeloid leukémiában rendszerint kulcs szerepet játszik az úgynevezett Philadelphia-kromoszómát okozó génhiba, amely az ABL1 fehérje, egy tirozin-kináz enzim permanens aktiválódásán keresztül okoz kontrollálatlan sejtosztódást. Az enzim specifikus inhibitoraként kifejlesztett imatinib, a krónikus myeloid leukémia legelterjedtebb terápiás szere, a vizsgálatok során 89%-os túlélési arányt képes produkálni. Ezzel együtt előfordulnak rövid túlélésű, imatinibre rezisztens betegek is, amely jelenség gyakran az enzim mutációjával hozható összefüggésbe. Nagy szükség van tehát egy olyan hatóanyagra is, amely amellet, hogy hatásos és biztonságos, hatását más mechanizmuson keresztül fejti ki [6]. A HHT ilyen anyagnak bizonyult, mivel ez az alkaloid gátolja a fehérjetranszlációt, így a fehérjeszintézis során megakadályozza a polipeptidlánc hosszabbodását [12].

Az imatinibre nem reagáló betegeknél elért pozitív eredmények után nagyobb hangsúlyt fektettek a HHT félszintetikus úton történő előállítására. Először 1999-ben *Robin és munkatársai* közölték azt az eljárást, amely során a növény szárított leveléből kivont cefalotaxin észterezésével nyerhető a HHT. Ez jóval gazdaságosabb eljárásnak bizonyult a korábbi módszernél, hiszen 70-szer kevesebb növény szükséges a HHT ilyen módon való előállításához, mint a közvetlenül növényből történő kinyeréséhez [6].

A nemzetközi védjegyzett néven omacetaxin mepeszukcinátként ismert HHT-t a ChemGenex Pharmaceuticals Ltd. fejlesztette gyógyszerre a Stragen Pharma közreműködésével. A szer más, ebben az indikációban fejlesztés alatt álló (és leginkább infúzió formájában adagolt) hatóanyagokkal szemben azzal a jelentős előnnyel is rendelkezik, hogy a betegek szubkután injekcióval, önmaguknak is adagolhatják. Jelenleg fejlesztés alatt állnak különböző modern gyógyszer technológiai megoldások, amelyek előmozdíthatják újabb generációs, jobb toxicitási profillal rendelkező omacetaxin-analógok fejlesztését, illetve akár orálisan adagolható készítmények előállítását is lehetővé tehetik. A HHT terápiás lehetőségeit más tirozin-kináz gátlókkal kombinációban ugyanakkor jövőbeli vizsgálatoknak kell majd tisztázni [6].

A homoharringtonin egy több mint 40 éves múltra visszatekintő vegyület, amelyet már az 1970-es évek elején vizsgáltak leukémia ellen, de csak az imatinibre és tirozin-kináz gátlókra rezisztens krónikus myeloid leukémiás esetek megjelenése után került potenciális gyógyszerhatóanyagként reflektorfénybe [12]. A jelenleg elérhető eredmények és tapasztalatok alapján egy kimondottan ígéretes, hiánypótló növényi eredetű gyógyszerről van szó, amely számos korábban gyógyíthatatlan leukémiás beteg számára jelent reményt.

IRODALOM

1. Synribo (omacetaxine) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Medscape Reference. WebMD. <http://reference.medscape.com/drug/synribo-omacetaxine-999786> (2016.03.31.) – 2. Lang, X., Su, J., Zhang, Z., Lu, S.: Am. J. Plant. Sci. 2, 496-506 (2011). – 3. https://hu.wikipedia.org/wiki/Jap%C3%A1n_%C3%A1ltiszafa (2016.03.31.) – 4. <http://www.pfaf.org/user/Plant.aspx?LatinName=Cephalotaxus+harringtonia+nana> (2016.03.31.) – 5. Paudler, W.W., Kerley, G.I., McKay, J.B.: J. Org. Chem. 28, 2194 (1963). – 6. Powell, R.G., Weisleder, D., Smith, C.R. Jr; Rohwedder, W.K.: Tetrahedron Lett. 11, 815–818 (1970). – 7. Quintás-Cardama, A., Kantarjian, H., Cortes, J.: Cancer 115, 5382–5393 (2009). – 8. Powel, R.G., Weisleder, D., Smith, C.R. Jr.: J. Pharm. Sci. 61, 1227–1230 (1972). – 9. Sullivan, J., Leyden, M.: Med. J. Aust. 141, 317–318 (1984). – 10. Grem, J.L., Cheson, B.D., King, S.A., Leyland-Jones, B., Suffness, M.: J. Nat. Cancer I. 80, 1095-103 (1988). – 11. Li, Y.F., Deng, Z.K., Xuan, H.B., Zhu, J.B., Ding, B.H., Liu, X.N., Chen, B.A.: Chinese Med. J Peking 122, 1413–1417 (2009). – 12. Wetzler, M., Segal, D.: Curr. Pharm. Des. 17, 59–64 (2011).

FÁSI L., HUNYADI A.: *Cephalotaxus harringtonia* – *homoharringtonine*

SZTE Farmakognóziái Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.

PÁLYÁZAT

A Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége pályázatot hirdet egyetemi diplomát szerzett kollégák és egyetemi hallgatók számára.

A pályázat témája: Sportoló gyógyszerészek, sportoló orvosok

(pl. a Medikus Kupa története, a Kupa csapatai gyógyszerész tagjainak visszaemlékezései, a Gyógyszerészeti Kabay Kupa története, neves sportoló orvosok és gyógyszerészek pályaképe stb.)

Formai követelmények:

A pályázatokat 2 példányban kell beküldeni, és mellékelni kell CD lemezen vagy más adathordozón az elektronikus formátumot is. Terjedelme maximum 60 oldal (ábrákkal, táblázatokkal, képekkel, irodalmi hivatkozásokkal együtt). További formai követelmények: A/4-es lap, egyik vagy mindkét oldalán maximum 50 sor, és legalább 2 cm margó a jobb és bal széleknél.

A pályázatok benyújtási címe:

Szegedi Tudományegyetem Általános Orvostudományi és Gyógyszerésztudományi Karai Öregdiák Szövetsége (Szemészeti Klinika címén), 6720 Szeged, Korányi fasor 10-11. A pályázatokhoz mellékelni kell egy saját névre megcímezett válaszborítékot, és ezen kívül a pályázó elérhetőségének megadását is kérjük (telefonszám, e-mail cím).

A benyújtás határideje: 2016. október 20.

Pályázati díjak (a Makói Sanitas Bt. támogatásával):

I. díj:	100 000 Ft
II. díj:	50 000 Ft
III. díj:	20 000 Ft

A pályázatok elbírálásáról és eredményéről a pályázók **2016. november 1.**-ig értesítést kapnak. A díjak átadására előreláthatólag 2016 novemberében, a hagyományosan megrendezésre kerülő Szent-Györgyi Napokon kerül sor, amelynek pontos időpontjáról az érintettek külön értesíteni fogjuk. Ezen kívül a díjazottak felkérjük a pályamunkák rövid ismertetésére az Öregdiák Szövetség fennállásának 20. évfordulós ünnepi ülésén, amelyre **november 10.**-én kerül sor.

További információk az Öregdiák Szövetség postai címén, a (06-20) 954-8199 telefonszámon vagy a következő e-mail címen érhetők el: vegh.mihaly@med.u-szeged.hu

Dr. habil. Végh Mihály
elnök

Dr. Sahin-Tóth István
alelnök

Dr. Ember József
alelnök