

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

Gyógyszerészet 60. 661-663. 2016.

Podophyllum peltatum – podofillotoxin

Kúsz Norbert



A *Podophyllum peltatum* a Berberidaceae családba tartozó, Észak-Amerika keleti partvidékein őshonos évelő, lágyszárú növény. Dekoratív, májusban nyíló virágainak köszönhetően egyre több helyen termesztik dísznövényként (1. ábra). A növényt elsőként Mark Catersby brit természettudós írta le 1731-ben Natural History of Carolina, Florida and the Bahama Islands című könyvében. A korabeli népgyógyászati feljegyzések szerint az őslakos indiánok a növény vizes kivonattát elterjedten alkalmazták hashajtóként, emetikumként, féregűző szerként, valamint kígyómarások kezelésére [1]. Legfontosabb vegyületei a lignánok csoportjába tartozó podofillotoxin-származékok. Előfordulásuk nem korlátozódik a *Podophyllum* fajokra, rokon szerkezetű vegyületeket izoláltak már a Cupressaceae, Linaceae és Pinaceae család képviselőiből is [2]. A legújabb kutatási eredmények alapján a *P. peltatum* szimbiózisban élő endofita gomba, a *Phialocephala fortinii* is számottevő mennyiségben szintetizál podofillotoxinokat [3].

A podofillotoxin félszintetikus származékai a számos daganattípus terápiájában sikerrel alkalmazott etopozid és tenipozid, így a mikroorganizmusok bevonása azok nagyüzemi gazdaságos előállításába ígéretes perspektívát jelent a gyógyszeripar számára. A folyamat optimalizációja és méretnövelése jelenleg intenzív kutatások tárgyát képezi.

A podofillotoxin felfedezésének története a XIX. század elejére nyúlik vissza. J. King a *P. peltatum* gyökerének (2. ábra) alkoholos kivonatából nyert gyantászerű anyagot podofillinnek nevezte el, amely 1820-ban bekerült az Amerikai Gyógyszerkönyv I. kiadásába, mint purgatív, kolagóg és koleretikus hatású készítmény (3. ábra). Sajnos a podofillin kedvezőtlen tulajdonságai erősen korlátozzák humán alkalmazhatóságát. Mivel a hatóanyagok koncentrációját nagyban befolyásolja a drog gyűjtési helye és ideje, valamint állás közben inaktív pikroizomerek jönnek létre a kivonatban, a biztonságos adagoláshoz szükséges standardizált hatóanyag-tartalom nagyon nehezen oldható meg. A podofillotoxinok – mint nevük is sugallja – erősen mérgező és nyálkahártya-irritáló vegyületek. A podofillin topikális alkalmazásakor gyakori mellékhatás az égető érzés, erythema, pruritus, hólyagosodás és ulceráció. Ráadásul az apoláros karakterű lignánok a bőrön keresztül könnyedén fel tudnak szívódni, és a szisztémás keringésbe jutva súlyos intoxikációt, kardi-



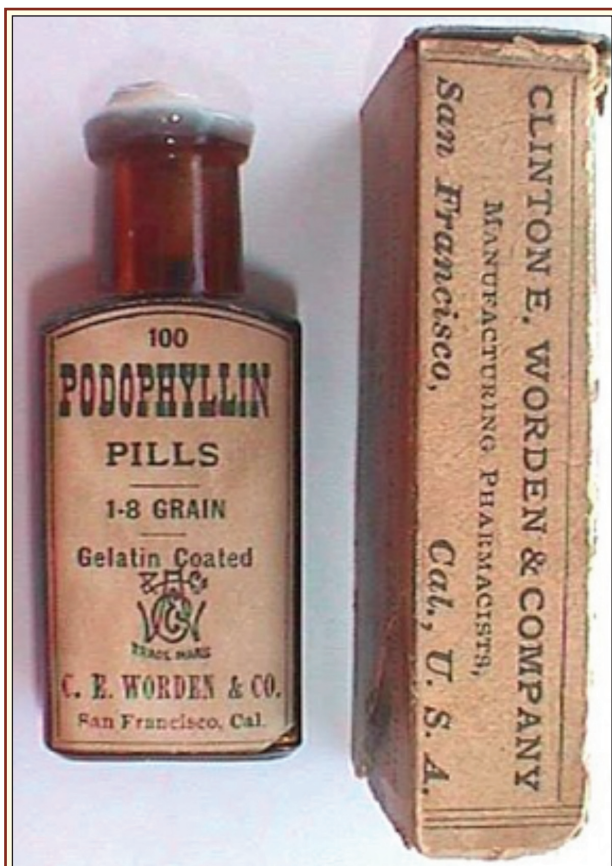
1. ábra: *Podophyllum peltatum* virága

ovaszkuláris krízist, légzőközpont-depressziót és kómát okozhatnak; a túlélők jelentős részénél irreverzibilis perifériás neuropátiát írtak le [4, 5]. Neubergernek már a XIX. század második felében végzett állatkísérletei során feltűnt, hogy a podofillin orális adminisztrációjakor jelentkező tünetek nagy hasonlóságot mutatnak a kolhicinmérgezéssel. Ez egyáltalán nem véletlen, ugyanis a podofillotoxinoknak, valamint az őszi kikerics citotoxikus alkaloidjának hatásmechanizmusa megegyezik. A toxicitási problémák hatására a podofillinnel kapcsolatos kutatások fokozatosan leálltak, majd a drog 1942-ben kikerült az Amerikai Gyógyszerkönyvből. Ironikus módon ugyanebben az évben jelent meg Kaplan nagy visszhangot keltő publikációja, amely szerint a 25%-os podofillinkivonat hatásosnak bizonyult a condyloma acuminatum felületi kezelése során [6]. A kondiloma (hegyes függőly, „kakastaréj”) a humán papillómavírus (HPV-6 és HPV-11) által okozott, főként a nemi szervek környékén megjelenő szemölcszerű jóindulatú elváltozás. 1946-ban King és Sullivan megfigyelték, hogy a podofillin hatására gátlódik a sejtek mitotikus osztódása, mely magyarázatot szolgáltatott a vírus által indukált szövetburjánzás regressziójára. Sejtésük, mely szerint a podofillotoxinok a mikrotubulusok alapegységéhez, a tubulinhoz kötődve akadályozzák meg a sejtosztódáshoz nélkülözhetetlen mitotikus orsó kialakulását, a következő évben beigazolódott. A kutatások során azt találták, hogy a podofillin hatóanyagai a tubulin ugyanazon aminosav-szekvenciájához kapcsolódnak, mint a kolhicin; az egyetlen különbséget az alkaloid-tubulin interakció irreverzibilis volta jelentette [7].



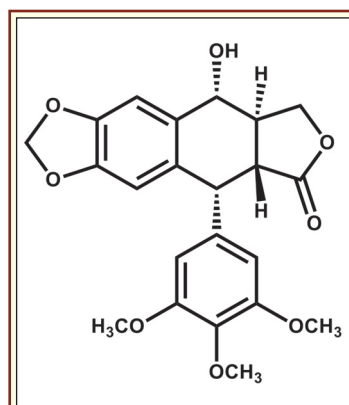
2. ábra: *Podophyllum peltatum* gyökere

Bár *Podwyssotzki* már 1881-ben kristályosítással izolálta a podofillingyanta fő komponensének tekinthető podofillotoxint (35-40%) [8], a vegyület pontos szerkezetét csak 1932-ben határozta meg *Borsche* és *Niemann* [9] (4. ábra). Az Amerikai Nemzeti Rákkutató Intézetben az 1950-es években indult meg a podofillotoxin antineoplasztikus tulajdonságának intenzív vizsgálata. A belsőleges adagoláskor fellépő súlyos gasztrointesztinális mellékhatásokat nem sikerült kiküszöbölni, azonban a genitális szemölcsök felületi kezelése ígéretes felhasználási területnek bizonyult.



3. ábra: Podofillin tartalmú amerikai gyógyszer az 1800-as évekből

Ellentétben a podofillinnel, a podofillotoxin bőrön keresztüli abszorpciója elhanyagolható, a lokális irritáció mértéke jóval enyhébb, és alacsonyabb a rekurráló fertőzéses esetek kialakulásának aránya [10]. A podofillotoxin tartalmú készítmények alkalmazásakor nem kell számolni a



4. ábra: Podofillotoxin

hatóanyag koncentrációjának szélsőséges ingadozásával, így jóval biztonságosabbá és megtervezhetőbbé válik a kezelés. Hazánkban a *Condyline*[®] külsőleges oldat, valamint a *Wartec*[®] külsőleges oldat és krém tartalmaz podofillotoxint, amely a kondilomák egyik leghatékonyabb kezelési módját jelenti napjainkban.

A Sandoz gyógyszergyár podofillotoxinnal foglalkozó részlegének vezetői, *Stähelin* és *von Wartburg* úgy vélték, hogy a növényi kivonatban nyomnyi mennyiségben előforduló podofillotoxin-glikozidok jobb vízoldékonysága a toxicitást és a daganatellenes aktivitást is kedvezően befolyásolhatja. 1954-ben sikerült izolálni és a laboratóriumi munkához elegendő mennyiségben előállítani a podofillotoxin-4-β-D-glükopiranozidot. A glikozid daganatos sejtvonalakon való tesztelésekor elméletük csak félig igazolódott be, mivel a kedvezőbb toxicitási profil az aktivitás csökkenésével járt együtt. Kutatócsoportjuk egy 20 évet felölelő periódus alatt a podofillotoxin glikozidjának mintegy 600 félszintetikus származékát állította elő. Két 4'-demetil-epipodofillotoxin-glikozid, a VP-16 (1966) és a tiofén-csoportot tartalmazó VM-26 (1967) kiemelkedően hatásosnak bizonyult. Később ezeket etopozidnak, illetve tenipozidnak nevezték el. A fibroblaszt-kultúrákon vizsgált vegyületek esetében azt tapasztalták, hogy a sejtciklus el sem jut a mitózis metafázisába, hanem már a kései S, valamint a G₂-szakaszban megreked. 1982-ben *Long* és munkatársai minden kétséget kizáróan bebizonyították, hogy a 4-es helyzetben nagy térkitöltésű csoportot tartalmazó podofillotoxin-származékok daganatellenes hatásukat a topoizomeráz II enzim gátlása révén fejtik ki, a mikrotubulusokhoz való affinitásukat pedig szinte teljesen elvesztik [11]. A topoizomeráz II blokkolása DNS-fragmentációhoz, végső soron pedig a sejt pusztulásához vezet.

Az etopozid 1983-ban kapta meg az amerikai Food and Drug Administration forgalomba hozatali engedélyt. Fő indikációs területei a kissejtes tüdőcarcinóma, tesztikuláris daganatok, valamint akut mielo-monocitás és mielocitás leukémia. Magyarországon öt gyógyszergyár etopozid tartalmú infúziója van törzs-könyvezve. A tenipozid szinte kizárólag gyermekkori

akut limfoid leukémia esetén használatos, hazánkban jelenleg nincs forgalomban.

A podofillotoxin vitathatatlanul azon természetes vegyületek körébe tartozik, amelyek a daganatos betegségek modernkori terápiájára az egyik legnagyobb hatást gyakorolták. Bár kémiai és farmakológiai vizsgálatai már több évtizedes múltra tekintenek vissza, a podofillotoxin még mindig tartogat újdonságokat. Erre ékes példa a vegyület eddig kevésbé feltárt antivirális hatása, amelyet a vírusok replikációjában fontos szerepet betöltő integráz enzim bénításával fejt ki. Egyes származékai a reverz transzkriptáz potens inhibitorainak bizonyultak, így elképzelhető, hogy a jövőben a podofillotoxin-analógok a daganatok kemoterápiája mellett egyes virális megbetegedések (pl. HIV) visszaszorítása terén is gyógyszerkincsünk értékes tagjaivá válnak [12].

IRODALOM

1. *Moermann, D.E.*: Medicinal plants of native America; *University of Michigan, Museum of Anthropology*, technical report No. 19, 1986. – 2. *Sackett, D.L.*: *Pharmacol Ther*, 59, 163–228 (1993). – 3. *Lu W., Fu C., Zhao Y.*: *China J Chin Mater Med*, 36, 1109–1114 (2011). – 4. *Filley, C.M., Graff-Radford, N.R., Lacy, R. et al.*: *Neurology*, 32, 308–311 (1980). – 5. *Lund, O., Marstrander, J., Smedby, B. et al.*: *J Norw Med Assoc*, 108, 1293 (1988). – 6. *Kaplan, I.W.*: *New Orleans Med Surg J*, 14, 936–945 (1942). – 7. *Cortese, F., Bhattacharyya, B., Wolff, J.*: *J Biol Chem*, 252, 1134–1140 (1977). – 8. *Podwyssotzki V.*: *Pharm J Trans*, 12, 217–218 (1881). – 9. *Borsche, W., Niemann, J.*: *Justus Liebigs Ann Chem*, 494, 126–142 (1932). – 10. *Von Krogh, G.*: *Acta Dermatovenereol*, 98(Suppl.), 1–48 (1991). – 11. *Stähelin, H., von Wartburg, A.*: *Prog Drug Res*, 33, 169–267 (1989). – 12. *Canel, C., Moraes, R.M., Dayan, F.E. et al.*: *Phytochemistry*, 54, 115–120 (2000).

Kész N.: *Podophyllum peltatum* – podophyllotoxin

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

A dolgozathoz tartozó tesztkérdések az utolsó oldalon találhatóak



ELŐFIZETŐINKNEK

Tájékoztatjuk kedves Kollégáinkat, hogy

- a Gyógyszerészetre 2016-ban előfizetéssel rendelkezők a 2017. évre vonatkozó számlát előreláthatólag december közepéig megkapják;
- a Gyógyszerészet 2017. évi előfizetési díja változatlanul 24 000 Ft + 5% áfa, egy példány ára: 2000 Ft + 5% áfa;

Kérjük, hogy az előfizetői adatokban történt változásokat mielőbb juttassák el Polonyi Adrienn részére (tagdij@mgyt.hu; fax: 266-9433, 483-1465; levelezési cím: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.)

Új előfizetésekre is van lehetőség. Előfizetési igényeiket Polonyi Adrienn részére küldjék meg (tagdij@mgyt.hu; fax: 266-9433, 483-1465; levelezési cím: Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság, 1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.)