

NÖVÉNYI SZEREK HELYE A MAI GYÓGYSZERKINCSEBEN

Gyógyszerészet 60. 540-542. 2016.

Taxus brevifolia – paklitaxel

Tóth Barbara

Új kémiai szerkezettel és különleges hatásmechanizmussal rendelkező, a betegség kimenetelét döntően befolyásoló tumorelles hatóanyagok kifejlesztése csak igen nagy anyagi és emberi erőfeszítések árán, több évtizednyi kutatómunkával lehetséges. Számos esetben a gyógyszerkutatás és -fejlesztés során olyan problémák jelentkeznek, amelyek a potenciális hatóanyag elbukásához vezethetnek. Ezek megoldásával azonban olyan egyedülálló gyógyszer fejleszhető, melynek segítségével a betegségek kezelése eredményesebbé válik. Az Egészségügyi Világszervezet által kiadott Nélkülözhetetlen Gyógyszerek Listáján szereplő paklitaxel¹ (taxol) kiváló példája ezen hatóanyagoknak (**1. ábra**). Különösen izgalmas és lenyűgöző története azt mutatja meg, hogyan lehet a kezdeti nehézségek leküzdésével egy milliók életét megmentő gyógyszert fejleszteni.

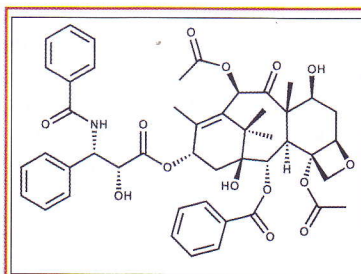
A tiszafafélék családjának 3 nemzetsége és 13 fajta ismert, melyek mindegyike az északi féltekén őshonos, ezek közül azonban csak a hazánkban is megtalálható közönséges tiszafa (*Taxus baccata*) honos Európában. A tiszafafélék lassan növekvő, hosszú életű, örökzöld növények (**2. és 3. ábra**). Kétlakiak, azaz egy adott példányon csak termős vagy csak porzós virágok nyílnak. Mivel nyitvatermők, termésük nincsen. Magjaikat húsos, kezdetben zöld, majd piros magköpeny öleli körbe [1]. A tiszafafélék minden része – az édes, húsos magköpeny kivételével – mérgező. Erre utal a közönséges tiszafa több népies magyar neve is: méregfa, ördögfa, csapfa, halálfa [2]. Toxikus hatásuk miatt a növények különböző részeinek kivonatát korábban nyílméregként is alkalmazták, a levelekből készült főzetekkel pedig gyilkosságokat, öngyilkosságokat követtek el. Emberek esetén leggyakrabban a magköpennyel együtt lenyelt mag elfogyasztását követően alakul ki mérgezés, amelynek korai tünetei gasztrointesztinális (hányinger, hányás, véres hasmenés) és neurológiai jellegűek, amelyeket kamrai aritmia és bradikardia követ. Antidótuma nincsen, a mérgezést követően a beteget hánytatni kell, és nagyon fontos a gyors orvosi ellátás biztosítása a tünetek mielőbbi kezelése céljából [3]. A tiszafa ágait és leveleit az észak-amerikai indiánok roboráló célból használták. A leveleknek sebgyógyító, a kéregnek epi-

¹ A hatóanyag eredeti neve taxol volt, azonban a kutatásba elsőként bekapcsolódó gyógyszercéggel, a Bristol-Myers-Squibb levédte a Taxol® nevet, így a hatóanyagra ezután paklitaxelként lehet hivatkozni.

William Wordsworth: Tiszafák (részlet)

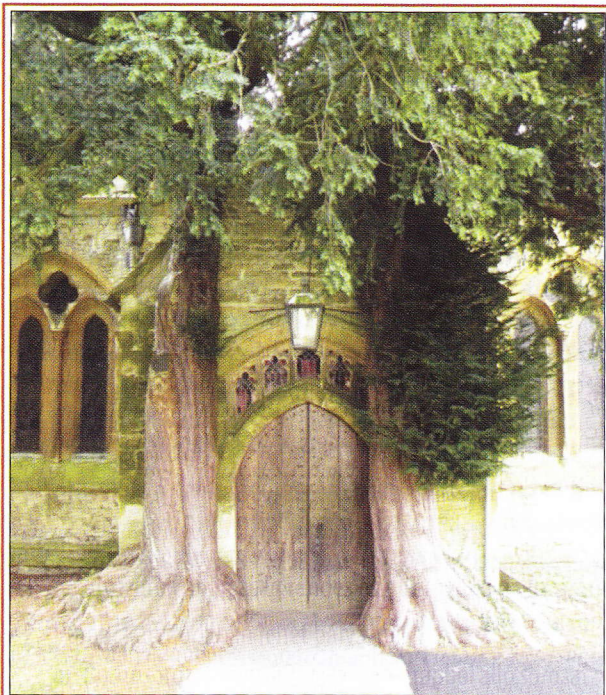
Hatalmas derekú, mély bánatú,
magányos fa! Eleven lény, amely
oly lassan született, hogy meg se halhat,
formára, fekvésre fenségesebb,
semhogy ledöntsék! De még nagyszerűbb
az a fivéri borrowdale-i négy,
kik együtt ünnepi, teres ligetté
társulnak, óriási törzsük beszöve
kigyózó rostokkal indákkal örökre.
Képzeltet megindító, profánt
riasztó kép: oszlop-övezte szentély,
melynek füvetlen padlatát, amelyet
egész évben hullongó tülevél
fest rötire - az ágakból szőtt, sötét,
halvány bogycskából ünnepi füzérrel
díszes tető alatt - kísértetek
látogatják meg délidőn: a Csönd,
Remény s borzongató Sejtés: vész Halál
s árnyék Idő: - hogy mint természetes
templomban, amelynek mohos kövek
érintetlen oltárai, együtt
ájtatoskodjanak: vagy csak heverve
figyeljék, ahogy Glaramara mély
barlangjában mormol a hegyi forrás.

(Fordította: Rakovszky Zsuzsa)



1. ábra: Paklitaxel (taxol)

lepszia- és reumaelles hatást tulajdonítottak [4]. A *Taxus* fajok tudományos „felfedezése” csak a XX. század második felében vette kezdetét. A paklitaxel története 1962-ben, az amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet (NCI) széleskörű szűrővizsgálatával kezdődött. A program keretein belül közel 15 ezer növény 115 ezer kivonatát vizsgálták azzal a céllal, hogy természetes eredetű tumorelles vegyületeket találjanak. A minták között volt az Arthur S. Barclay botanikus által gyűjtött oregoni tiszafa (*Taxus brevifolia*) kérge, levele és „termése” is (**4. ábra**). A növény kérgéből készült kivonat citotoxikus



2. ábra: Ősi tiszafákkal körülölelt templom bejárata (Stowe, Nagy-Britannia)

aktivitásának bizonyult *in vitro* humán orr-garat karcinóma (9KB) sejtvonalon és *in vivo* eger limfoid leukémia (L1210) esetén is. Miután a kivonat aktivitását további *in vitro* és *in vivo* vizsgálatok is megerősítették, az évtized végén megkezdődött a növény hatóanyagainak hatáskövetett izolálása, amelynek során 12 kg szárított kéregből 500 mg paklitaxelt sikerült kinyerni. A 47 szénatomot tartalmazó vegyület szerkezet-meghatározása az akkori technikákkal évekig tartott [5]. A biológiailag aktív (-)-paklitaxel 20 szénatomos triciklusos vázzal rendelkező vegyület, amely 11 sztreogén centrumot tartalmaz.

Bár a paklitaxel tumorellenes hatása előbb volt ismert, mint kémiai szerkezete, az NCI kutatói mégis kételkedtek a vegyület sikerében, mivel csak igen kis mennyiségben sikerült izolálni a növényből. Ráadásul a kéreg eltávolítása a fa halálához vezet, így féltették, hogy a hirtelen megnövekedő nyersanyagigény egy ilyen lassan növekvő faj, mint a *T. brevifolia* állományainak jelentős megritkulásához vezet. A paklitaxel azonban két kivételes tulajdonsága révén fenntartotta a kutatók érdeklődését. Egyrészt kiemelkedő aktivitást mutatott a B-16 melanóma sejteken, másrészt antitumor hatása egy új, addig ismeretlen hatásmechanizmus révén jött létre. Az addig alkalmazott tubulinmérgektől (Vinca-alkaloidok) eltérő módon a vegyület a tumorsejtek mitózist gátolja. Míg a Vinca-alkaloidok a tubulin molekulák polimerizációját, azaz a mikrotubulusok létrejöttét akadályozzák meg, addig a taxánok (a paklitaxel és a félszintetikus docetaxel) a mikrotubulus-képződés elősegítésével és stabilizálásával gátolják a mitotikus orsó működését. A kifejezett



3. ábra: Átjártó az árnyékvilágba. 1500 éves tiszafa egy angliai temetőben (Surrey, Nagy-Britannia)

mitózisgátló hatás különösen előnyös lehet a gyorsan szaporodó tumorsejtek ellen, ugyanakkor összefüggésben áll a vegyület csontvelő-károsító mellékhatásával.

A paklitaxel gyógyszerre válását azonban két jelentős akadály hátráltatta: a hatóanyag korlátozott elérhetősége és rossz vízoldékonysága. Már a gyógyszerfejlesztés folyamata során a preklinikai és klinikai vizsgálatokhoz viszonylag nagy mennyiségű anyagra volt szükség. Egy molekula gyógyszerként történő forgalomba hozatala csak akkor lehetséges, ha megoldott a gyártáshoz szükséges mennyiség előállítását. Több évtizeden keresztül azonban a paklitaxel egyetlen forrása a *T. brevifolia* kérge volt. A nyersanyagprobléma megoldásához a rokon fajok kémiai összetevőinek tanulmányozása vezetett. Kiderült, hogy a közönséges tiszafa (*T. baccata*) megújuló tűleveleiben is vannak bonyolult, taxánvázzal rendelkező vegyületek. Ezek közül a 10-dezacetilbakkatin III megfelelő prekuzornak bizonyult a gyógyszer-molekula félszintetikus előállításához. A paklitaxel első totálszintézisét csaknem egyszerre publikálta két kutatócsoport 1994-ben. Az igen bonyolult szerkezetű molekula 39 lépéses előállítását azonban igen alacsony kitermeléssel működött, és a vegyület gazdaságos totálszintézisére még ma sincs megfelelő módszer. Mint sok más természetes eredetű vegyület, a paklitaxel is igen rosszul oldódik vizes közegben. A jó vízoldékonyság biztosítása – mivel az a daganatellenes terápiában igen elterjedten alkalmazott intravénás adminisztrációnál



4. ábra: *Taxus brevifolia*

rendkívül fontos – hasonlóan nagy kihívást jelentett. Ezt a problémát úgy oldják meg, hogy a paklitaxelt etanol és polioxiethylizett ricinusolaj (Cremophor-EL®) keverékében oldva alkalmazzák. A segédanyagokat a készítmények alkalmazásánál is figyelembe kell venni, hiszen a mellékhatások egy része ezekkel hozható összefüggésbe.

Forgalomban van Cremophor EL®-t nem tartalmazó készítmény is (Abraxane®), amely fehérjéhez kötött paklitaxelt tartalmaz. Ennek előnye, hogy a beadásakor nem jelentkezik a vivőanyagnak tulajdonított túlérzékenységi reakció [6].

A paklitaxel izolálása és szerkezet-meghatározása után több mint 20 év telt el, mire 1992-ben az FDA jóváhagyta gyógyszerként történő felhasználását. A taxánok napjainkban a daganatellenes gyógyszeres terápia alapját képezik, széles körben alkalmazzák őket mell-, petefészek- és nem-kissejtes tüdőrákban, illetve az AIDS gyakori kísérőjeként kialakuló Kaposi-szarkómában. Közülük ma is a paklitaxel az egyik leggyakrabban alkalmazott rákellenes hatóanyag, melynek éves forgalma meghaladja az 1 milliárd dollárt. A taxolszármazékok további fejlesztésének fő céljai közé tartozik az orálisan alkalmazható származékok előállítás, valamint az elsőgenerációs taxánokra rezisztenssé vált tumorok ellen is hatékony, másodgenerációs vegyületek kifejlesztése.

IRODALOM

1. *Polunin, O.*: Európa fái és bokrai, Gondolat, 1981. – 2. <http://www.mimicsoda.hu/cikk.php?id=822>. – 3. *Haraszti E.*: Mérgező növények, növényi mérgezések, Mezőgazdasági Kiadó, 1985. – 4. *Stohs S.J.*: Taxol in cancer treatment and chemoprevention. In *Phytopharmaceuticals in Cancer Chemoprevention*, Szerk.: Debasis Bagchi, Harry G. Preuss, CRC Press, 2004. – 5. *Wani M.C., Taylor H.L., Wall M.E., Coggon P., McPhail, A.T.*: *J. Am. Chem. Soc.* 93, 2325–2327 (1971). – 6. *Jeney A., Kralóvánszky J.*: *Onkofarmakológia*, Medicina Könyvkiadó, 2009.

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

XVI. Román Gyógyszerész Kongresszus, Bukarest, 2016. szeptember 28. – október 1.

A XVI. Román Gyógyszerész Kongresszus színhelye az idén Bukarest. Szervezői: a Román Gyógyszerész Tudományi Társaság és a „Carol Davila” Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem. A rendezvényt a Romániai Gyógyszerész Kollégium (RGyK), az Orvostudományi Akadémia, az Európai Gyógyszerésztudományi Szövetség, a Nemzeti Gyógyszer- és Orvosi Eszközök Ügynöksége, az Egészségügyi Minisztérium és a Nemzeti Oktatásügyi Minisztérium együttesen szervezik.

A szervező bizottság elnöke *dr. Dumitru Lupuliasa* egyetemi tanár, a Román Gyógyszerész Tudományi Társaság elnöke. Az ünnepélyes megnyitó színhelye a Parlament A.I. Cuza terme, míg a kongresszusi munkálatoké a Crystal Palace Ballrooms. A kongresszusi részvételt a RGyK 40 kreditponttal értékeli.

A kongresszusi szekciók a következők:

- *Gyógyszertervezés* – szintézis, vizsgálat, innováció.
- *Gyógynövények* – aktuális eredmények a kutatás és a terápiás alkalmazás terén.
- *Xenobiotikumok és biotikumok* – hatékonyságuk és biztonságuk klinikai és non-klinikai értékelése.
- *Gyógyszertechnológia* – a gyógyszerformák optimalizálásának távlatai.
- *Gyakorlati gyógyszerészet* – a gyógyszerészeti menedzsment és marketing, az információs technológia törvényes vonatkozásai.

A kongresszus keretei között lehetőség lesz a tudományos élet jeles személyiségeinek, az interdiszciplináris együttműködések elkötelezettjeiként ismert kutatóknak, valamint a szabályozások és a gyógyszerpolitika azon szakembereinek találkozására, akik a gyógyszerek eljuttatását biztosítják a betegekhez (gyártók, szállítók, officinai és kórházi gyógyszerészek).

A kongresszus honlapja: www.cnfr2016.ro

Dr. Gyéresi Árpád