

CSUPOR DEZSŐ

Két természetes eredetű vegyület – két gyógyszer

A Nobel Bizottság 2015 októberében jelentette be, hogy az orvosi-életteni díjjal megosztva jutalmazza *Tu Juju* kínai kutatót a malária, *William C. Campbell* ír és *Ōmura Szatosi* japán kutatókat pedig a fégfertőzések gyógyításában elért úttörő eredményeikért. Nobel-díjjal elsősorban nagy jelentőségű elméleti kutatásokat jutalmaznak, ez esetben azonban két olyan gyógyszer kifejlesztésében elért eredményeket díjaztak, amelyek alapvető változást jelentettek néhány, nagy populációt érintő betegség gyógyításában. A friss Nobel-díjasok felfedezései hozzájárultak ahhoz, hogy a malária és a parazita-fertőzések hatásos gyógyszerei ma már a fejlődő országok lakói számára is elérhető áron hozzáférhető termékek legyenek.

Bár a díjazott tudományos teljesítményekben felfedezhetőek közös pontok (például az, hogy mindhármuk karrierje egyetlen munkahelyhez kötődik), a három kutató életútja igen különböző.

Tu Juju asszony 1930-ban született, Pekingben járt orvostudományi egyetemre, ahol gyógyszerészi diplomát szerzett és ahol ezen kívül a hagyományos kínai orvoslással kapcsolatos kurzusokat is elvégzett. Ezt követően a Kínai Orvosi Akadémia (Academy of Chinese Medicine) munkatársa lett, és évtizedeken keresztül ott dolgozott különböző beosztásokban. Meglepően kevés adatot lehet találni kutatói munkásságával kapcsolatban. Bár az köztudott volt, hogy jelentős szerepe volt a maláriaellenes artemizinin felfedezésében, karrierje utolsó évtizedeiben a kutatói közéletből teljesen eltűnt. A figyelmet az irányította rá újra, hogy 2011-ben megkapta a klinikai kutatóknak szóló Lasker-díjat.

William C. Campbell Írországban született 1930-ban, biológus (zoológus) diplomáját a dublini Trinity Egyetemen szerezte, majd parazitológiai doktorált az Egyesült Államokban. Kutatói karrierje végéig a **Merck Kutatóintézet** munkatársa volt, majd nyugalomba vonulása után a Drew Egyetemen (Madison, New Jersey, USA) tanított és kutatott.

Ōmura Szatosi, akivel Campbell kutatói pályája szorosan összefonódott, 1935-ben született. A Jamanasi Egyetemen szerzett biokémikus diplomát, majd még szintén Japánban, PhD-fokozatot szerzett gyógyszerésztudományokból és kémiából. Ő is

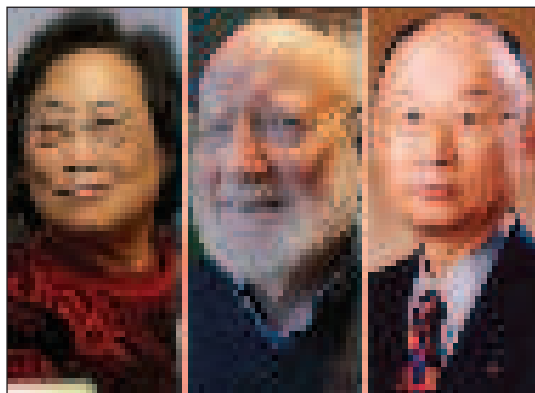
hűséges volt első munkahelyéhez: kutatói pályáját a Kitasato Kutatóintézetben kezdte és onnan is vonult nyugállományba. Campbell és Szatosi karrierje egyenes, magasba ívelő vonallal jellemezhető: **útjukat sikerek és elismerések kísérték, életművüket pedig a Nobel-díj koronázta meg.**

A malária és az artemizinin

A malária az egyik legpusztítóbb, legtöbb emberéletet követelő betegség az emberiség történetében. Kezelésében, gyógyításában az első jelentős mérföldkő a kinafakéreg alkalmazása volt, azonban ez nem minden esetben bizonyult kellően hatásosnak. Hatóanyagának izolálása, koncentrált formában történő alkalmazása, majd az első

megfőkeztése volt. A kínai kormány utasítására 1967-től kezdve – még kínai viszonyok között is jelentős – mintegy 500 főt számláló kutatócsoport kezdett hatékony maláriaellenes szereket keresni. Őt év alatt kb. 40 000 szintetikus vegyület és több száz, a tradicionális kínai orvoslásban „lázcsillapításra” használt gyógynövény és teakeverék aktivitásának vizsgálatát végezték el *Plasmodium*mal (maláriát okozó, a vörösvértestekben élősködő parazitával) fertőzött egereken. 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 vizes kivonata jelentős antimikrobás hatást mutatott. 1972-re sikerült az aktív vegyületet (az artemizint) tisztán előállítani, majd

1975-re a szerkezetét is meghatározták. Kiderült, hogy egy új, szokatlan triciklusos szeszkviterpén endoperoxidról van szó. [3, 4] Mivel a vegyület biohasznosulása viszonylag alacsony [5], számos próbálkozás történt a terápiában jobban alkalmazható származékok előállítására. Az első ilyen vegyület, a dihidroartemizinin felfedezése szintén Tu nevéhez kötődik. A kínai kutatónő egész életét a maláriaellenes anyagok kutatásának szentelte, és a siker érdekében hatalmas áldozatokat hozott, bár nem tudhatjuk, hogy saját döntéséről beszélhetünk-e. Kislányát gyermekotthonban helyezték el, hogy anyja jobban koncentrálhasson a munkájára, férjét átnevelés céljából kényszermunkára kötelezték. A humán kipróbálás során egyike volt azoknak az önkénteseknek, akik vállalták, hogy részt vesznek a szer biztonságosságának tesztelésében. A vegyületről az első cikk 1977-ben, jóval felfedezése után jelent meg kínai nyelven, a szerzők nevének feltüntetése nélkül. Az ezt követő néhány cikket ugyanígy publikálták, jellemzően kínai nyelven megjelent lapokban. Ez az alapja annak, hogy egyesek kétségbe vonják, Tu volt az, aki felismerte az egynyári üröm ma-



Tu Juju, William C. Campbell, Ōmura Szatosi

félszintetikus származékok (pl. klorokin, meflokin) jelentősen növelték a hatékonyságot, ám a malária kórokozói (*Plasmodium* sp.) viszonylag könnyen rezisztenssé válnak a terápiára. A XX. század második felében jelentős, az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által is sürgetett és támogatott kutatások indultak meg hatásosabb szerek kifejlesztésére. [1, 2]

Meglepő módon, az első áttörést nem egy nagy amerikai vagy európai kutatóintézet vagy gyógyszergyár érte el, hanem egy olyan titkosított kutatás, amelynek célja a Dél-Kínában és a vietnami háborúban tömegeket gyilkoló rezisztens malária

láriaellenes hatását és azonosította az ezért felelős vegyületet. Annyi bizonyos, hogy a sok száz fős kutatócsoportnak ő volt a vezetője, így a dicsőség nem méltánytalan.

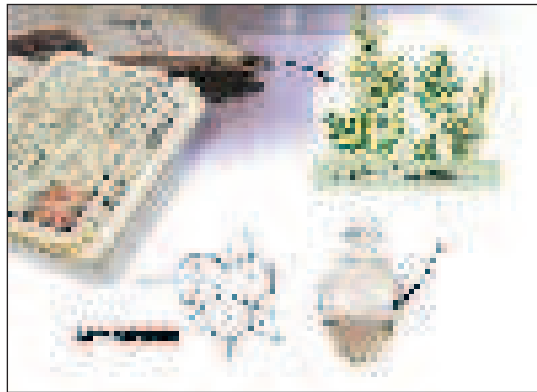
Az artemizinin ipari igényeknek megfelelő méretű szintézisét máig nem sikerült megoldani gazdaságosan, így sokáig az egynyári üröm termesztése és az artemizinin ipari méretű extrakciója volt az alapja a gyógyszerek gyártásának. Ezt elsősorban Kínának sikerült megoldania, de évtizedek óta folyik termesztés Afrika és Ázsia több országában is. Az utóbbi évek fejleménye, hogy az artemizinin biotechnológiai úton is elő tudják állítani gazdaságosan.

Egyidejűleg megindult a kedvezőbb terápiás profilú felszintetikus származékok keresése, majd ipari előállítás. Viszonylag egyszerű átalakításokkal hamarosan egész sor jobb hasznosulású, előnyösebb artemizinin-származék (artemeter, arteeter, artezunát, artelinát) termelése és forgalmazása kezdődött meg, elsősorban kombinációs termékek formájában. [4, 5, 6] Az artemizinin előállítására egyetlen gyógyszergyár sem rendelkezik kizárólagos joggal, ez nagyban hozzájárul ahhoz, hogy világszerte olcsón elérhető gyógyszernek számít. Sajnos, sok beteg még ezt sem engedheti meg magának, ezért nagy nemzetközi programok részeként sokakhoz teljesen ingyen jut el a szer. Mái komoly problémát jelent azonban, hogy Afrika egyes részein az artemizinin tartalmú gyógyszerek között sok a hatóanyagmentes hamisítvány. Az artemizinin kutatásának története máig nem zárult le: az ezredforduló óta más terápiás területeken (vérmétyebetegség, immunhiányos állapotok, rosszindulatú daganatok) is vizsgálják származékainak alkalmazhatóságát. [4]

Parazitaellenes avermektinek és ivermektinek

Az artemizinin felfedezésével csaknem egy időben, 1973-ban indult az a kutatás, amelyben a Kitasato Kutatóintézet és egy nagy amerikai gyógyszergyártó (Merck Sharp & Dohme, MSD) kutatóinak együttműködése teljesen új, nagy hatású parazitaellenes szereket eredményezett. A japán intézetben a kutatásokat Ōmura Szatosi vezette, akinek specialitása a természetes eredetű vegyületek izolálása és szerkezetvizsgálata volt. Ezen a téren teljesítménye nemzetközi szinten is kiemelkedő: mintegy 470 új természetes vegyület kinyerése, leírása kötődik a nevéhez, ezek közül több mint húszat használnak az ál-

lat- vagy humán gyógyászatban. Munkája során elsősorban talajbaktériumokkal dolgozott, ezek szolgálták alapanyagul a hatóanyagok kinyeréséhez. Ezek vizsgálata több mint 40 új faj leírását eredményezte – járulékos haszonként. A *Merckel* közös munkában több ezer mikrobiális eredetű fermentációs termék *in vivo* (fertőzött egereken) tesztelését végezték el, és felismerték, hogy az egyik talajbaktérium (*Streptomyces avermectinus*) kivonata számos állat- és humánpatogén parazitára (férgek, rovarok) gátló hatású. A kivonattól a japán kutatók nyerték ki tiszta for-



Az *Artemisia annua* (egynyári üröm) vizes kivonatának baktériumölő hatása van

mában a hatásért felelős anyagot, amelyet avermektinnek neveztek el. 1979-re kiderült, hogy az avermektin nem egységes anyag, hanem szerkezetében teljesen új makrociklusos homológok keveréke. Standardizálhatóságának megkönnyítésére és a hatásosság fokozására a keverék dihidroszármazékát állították elő és a későbbi biológiai, toxicitási vizsgálatok többségét ezzel az ivermektinnel elnevezett keverékkel végezték. [7, 8]

Az ivermektin felfedezését követően pár éven belül forgalomba került állatgyógyszerként, és alkalmazása számos, hatalmas károkat okozó parazitával szemben rendkívül sikeresnek bizonyult. Az állatgyógyászatban nagyon gyorsan piacvezetővé vált. Campbell, az MSD kutatásvezetője úgy vélte, hogy a szer humán alkalmazásra is ígéretes lehet. Kezdetben önkéntes betegeken, majd a szükséges klinikai vizsgálatok keretében az ivermektin kiváló szernek bizonyult több parazitafertőzés gyors kezelésére, végleges gyógyítására. Az ivermektinnel gyógyítható, parazitafertőzés következtében kialakuló betegségek a trópusokon hatalmas tömegeket érintenek súlyos, irreverzibilis következményekkel (részleges vagy teljes vakság, idegrendszeri károsodás stb.). A szer felfedezése a parazitaellenes hatóanyagok teljesen új csoportját teremtette meg. Az ivermektin – az artemizininhez hasonlóan – a beteg-

ségtől leginkább érintett fejlődő országok lakói számára is elérhető gyógyszernek számít. Ez nem kis részben Campbellnek köszönhető, aki kezdeményezte, hogy a fejlődő országokba adományként jusson el ez a gyógyszer. A sokak ingyenes kezelését lehetővé tevő, mai napig tartó programnak is köszönhető, hogy az ivermektint ma a múlt század egyik legnagyobb gyógyszeresikerének tekinti a nemzetközi tudományos világ. [9] Évente több tízmillió beteg kezelését végzik az ivermektinnel, és döntően ennek eredményeként, a folyamati vakság nevű betegség teljesen eltűnt több dél-amerikai országból. A siker hatására kiterjedt kutatások folynak módosított származékokkal, tucatnyi ilyen anyag került forgalomba, illetve van jelenleg fejlesztés alatt. [10]

A 2015-ös, megosztott orvosi-életteni Nobel-díj birtokosai olyan kutatók, akiknek munkája nem tipikus alapkutatás. Karrierjük során néhány, jól definiálható probléma megoldásán dolgoztak, és bár a sikerhez elengedhetetlen a nagy felfedezőkre jellemző jó intuíciónak, legalább ugyanakkora jelentősége volt annak, hogy szinte felfoghatatlan mennyiségű minta vizsgálatát végezték el. A siker az ő esetükben kézzelfogható, és megmentett életek százezreire mérhető. A mikrobiális és növényi eredetű molekulák a modern gyógyszergyártás kezdete óta fontos szerepet tölthettek be, de a mostani elismerés rámutatott arra, hogy ezek az anyagok a modern gyógyászatban és napjaink gyógyszerkutatásában is fontos kiindulási- és alapanyagok.

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]. S. Ōmura, A. Crump, Nat Rev Microbiol., (2004) 2, 984.
- [8]. A. Crump, S. Ōmura, Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci., (2011) 87, 13.
- [9]. G. Burnham, T. Mebrahtu, Trop Med Int Health., (2004) 9, A26.
- [10]. T. Pitterna, J. Cassayre, O.F. Hüter, P.M. Jung, P. Maienfisch, F.M. Kessabi, L. Quaranta, H. Tobler, Bioorg Med Chem., (2009) 17, 4085.