

Fitohormonok

Dr. Kata Mihály¹ és dr. Fazakas Zita²

A fitohormonok növényi eredetű, az emberi és állati szervezetre hormon- vagy anti-hormon- (pl. ösztrogén- vagy antiösztrogén-) hatású vegyületek. Szerkezetüket tekintve többnyire izoflavonoid-származékok. Biológiai hatékony anyagok. Többek között ilyen a daidzein, a genisztein és a tamoxifen (TAM). Az emlőrák, prosztata-tumor, osteoporosis stb. kezelésére TAM-mal készített Tamoxifen® (TEVA) és (HEXAL), ill. Zitazonium® (EGIS) tabletták hazánkban is forgalomban vannak.

1. Bevezetés

Korunk rohamosan fejlődő világában egyre nagyobb szerepük van a fitohormonoknak. Elsősorban az élelmiszeripari és rákellenes, kardiovaszkuláris, továbbá gyulladásokra és immunitásra ható, ill. szaporodással kapcsolatos hatáselemek miatt gyógyszerészeti jelentőségük nagy. A fitofarmakonokra vonatkozó első, mai értelemben véve fontos irodalmi utalások alig 20 éve, az 1980-as évek második felében jelentek meg: 1990-ben még kevesebb, mint 100 dolgozatban írtak róluk, ma már évi kb. 700–800 publikáció foglalkozik velük, főként a geniszteinnel (évente mintegy 500 cikk), valamint a fitoösztrogénnel és a lignánnal, de a táplálkozást, ill. a gyógyszerészeti aspektusokat tárgyaló munkák is növekvő számban jelennek meg [1].

Mai tudásunk szerint ösztrogénhatású vegyületeket több mint 300 növényi faj tartalmaz, de ezek többségét az emberek és az állatok alig fogyasztják. Kémiai szerkezetüket tekintve a fitohormonok lehetnek pl. fitoösztrogének, fitoszterolok; utóbbiak szteránvázas molekulák. A fitoösztrogének valójában döntően flavonoidok, s ezek létfontosságú anyagok [2–15]. Természetesen nem mindegyik növényi hormont alkalmazzák gyógyszerként. Ráadásul az ismert fitoszterolok pl. a β -szitoszterol, kampeszterol és sztigmaszterol humán ösztrogén-receptorokhoz nem kötődnek, ill. nőstény patkányokban hatástalanok.

Fentiek szerint a fitoösztrogének jelentősége növekvőben van. A *Gyógyszerészetben* elsősorban Antus, Háznagy, Szabó és Szendrei munkássága alapján 1982-től olvashatunk róluk hosszabb-rövidebb ismertetéseket [16].

A szója izoflavonoidja a genisztein és a daidzein, a csicseriborsóé a biochanin-A, a lenmagé a lignan, a lucernáé a formononetin és coumestrol. Az említett növényi források mellett a spárga, fokhagyma, csupasz zab, búzacsíra, hajdina, komló, szilva, hagyma, káposzta, brokkoli, méz és édesgyökér izoflavonoid-tartalma is jelentős. A növényekben ezek az izoflavonoidok rendszerint glikozidos kötésben találhatók. Az izoflavonoidok és aglikonjaik biohasznosulása természetesen különbözhet.

2. Izoflavon-szerkezetű fitoösztrogének

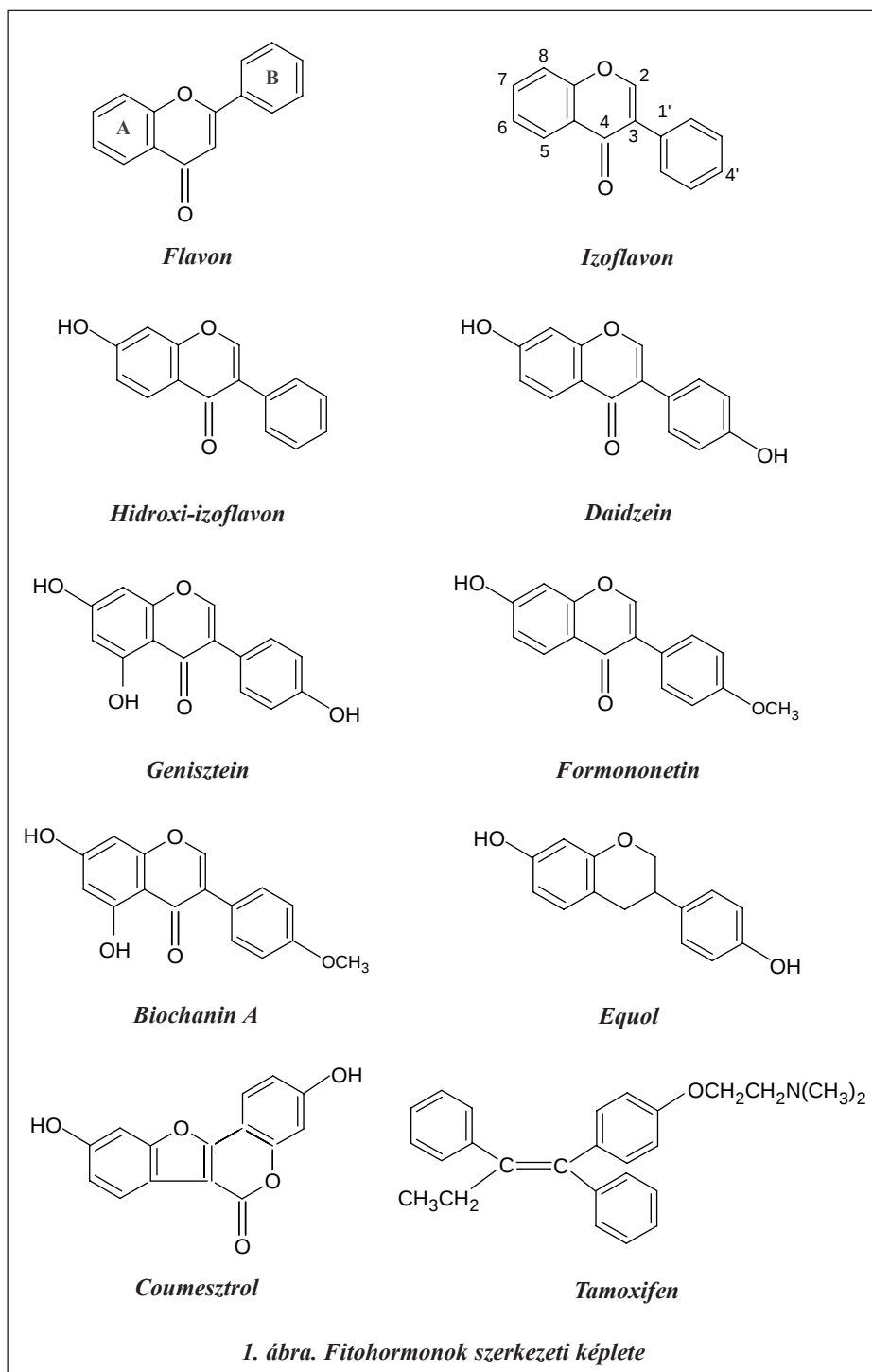
Az izoflavonoidok közvetlenül a flavonoidokból származtathatók, amelyek szinte minden növényben jelen vannak, főként a *Fabaceae* család egyedeiben találhatók. A főbb kémiai struktúrákat és izoflavonoidokat az 1. ábrán szemléltetjük.

Izoflavonoidokban a B-gyűrű a 3-as C-atomhoz kapcsolódik (1. ábra) (ezzel szemben a flavonoidokban jellemzően a 2-es szénatomhoz kapcsolódik). A szubsztituensek nagy száma és az oxidációs fok lehetséges változatai következtében természetesen nagyon sok izoflavonoid-vegyület fordul elő [1]. Meglepően nagyszámú növény tartalmaz izoflavonoidokat [2]. Élettani aktivitásukhoz pl. a daidzein esetében fontos a 7-es és 4-hidroxil-csoportok távolsága, ami gyakorlatilag azonos a 17 β -ösztradiol C3 és C17 hidroxiljai közötti távolsággal. Az O-metilezés is befolyásolja az izoflavonoidok hatását. A coumestrol ösztrogén-receptorokhoz való affinitása nagyobb, mint a geniszteiné.

Egy gramm szója közel 800 μ g daidzeint és több mint 500 μ g geniszteint tartalmaz, sőt még a szójafelhérjében is visszamarad kb. 150 μ g daidzein és 250 μ g genisztein. A szójamag fitoösztrogén-szintje szignifikánsan függ a környezeti és termesztési tényezőktől. Az Egyesült Államokban pl. a szója több mint 75%-a transzgenikus termék, ami ellenálló a glyphosate (Roundup®) herbicid ellen, amely gátolja a *shikimat* bioszintézisét; ez a fenil-alanin-aminosav prekursora, amiből az izoflavonoidok származtathatók. Megállapították, hogy a Roundup® változtatott adagolásban történő alkalmazása a szója fitoösztrogén-szintjét nem befolyásolja.

Étrendi jellemzők és táplálkozási szokások miatt nagy jelentősége van a fitoösztrogének táplálékkal történő felvételének. Emiatt jó (lenne) ismerni a növények, kivonataik és egyéb termékeik fitoösztrogén-tartalmát: az UV-detektáláson alapuló HPLC-módszer az izoflavonoidok növényekben, állati szövetekben és testfolyadékokban történő legegyszerűbb és modern analitikai meghatározásának egyike.

Az izoflavonoidok bioszintézise igen különböző. E tekintetben a genisztein az egyik legegyszerűbb izofla-



vonoid. Az irodalom részleteiben tárgyalja a daidzein, formononetin, biochanin-A és a coumesztrol bioszintézisét [1].

A *flavonoidok* és *izoflavonoidok* a növények sejtjeinek központi vízterében találhatók, és pedig gyakran glikozidos kötésben. *Biohasznosulásuk* emberben számos tényezőtől függ, pl. attól, hogy konjugált kötésben vannak-e vagy szabadon; a glikozidok hidrolízisét befolyásolják-e bélbaktériumok vagy bélfal-enzimek; metabolizmusuk hogyan alakul a májban (az enterohepatikus cirkulációt követően), ill. milyen a vizeletbe és az epeváladékba történő kiválasztódásuk sebessége.

A szója daidzein és genisztein izoflavonoidjának malonil-glikozidjai labilisak, főzéssel könnyen elbomlanak. Állatkísérletes adatok szerint a szabad aglikonok a patkányok gyomrából felszívódnak [17]. Humán kísérletekben *per os* alkalmazást követően az izoflavonoid aglikonok gyorsabban és nagyobb mértékben jelennek meg a vérplazmában, mint a glikozidok, ill. a genisztein és daidzein. Ha azonos adagokban alkalmazzák őket, a genisztein nagyobb plazma-koncentrációt ér el, mint a daidzein, mivel ez utóbbi jóval nagyobb mértékben oszlik meg a szervezetben.

Nagyobb izoflavonoid-felvétel megnöveli az izoflavonoid-szintet a plazmában és a vizeletben. Bár a szója-izoflavonoidok ösztrogén-aktívak, a bélbaktériumok jelenlétében képződő *equol* nevű metabolitjuk ösztrogén-aktivitása szignifikánsan nagyobb és jórészt ez a felelős az izoflavonoid-felvételből adódó fiziológiai hatásokért. A szójában gazdag táplálékon élő emberek vizeletében megjelenő *equol*-tartalomban a csak kevés szóját fogyasztókkal szemben akár 100-szoros különbség is lehet! A tehéntejj felvett *equol* a humán táplálékok forrása.

Daidzein és származékai esetében a *placenta* nem tűnik barriernek.

Étkezés után a táplálékkal bejutott biochanin-A és formononetin gyorsan demetilálódik, ennek következtében megemelkedik a szervezet genisztein- és daidzein-szintje. A bél-baktériumok által kiváltott metabolizmus és a demetilációs reakciók egyaránt (bár különböző mértékben) indukálják a máj citokróm P450 enzimrendszerét [18]. Emlősökben a szója-izoflavonoidok különösen krónikus daidzein-adagolást követően igen sokféle konjugátummá alakulhatnak át (humán vizeletből a daidzein 7-glukuronidje 54%-ban, 4-gluko-

ronidje 25%-ban, monoszulfátja 13%-ban, szabad aglikonja 7%-ban és szulfo-glukoronidje 0,9%-ban volt kimutatható, folyadékkromatográfiás módszerrel).

2.1 Izoflavonoid fitoösztrogének hatásai

2.1.1 Hormontól függő betegségek

A genisztein és a daidzein molekulaszervezete lehetővé teszi kötődésüket a humán ösztrogén-receptorokhoz és szexhormont kötő fehérjékhez, ill. az izoflavonoid fitoösztrogéneknek egyaránt lehet ösztrogén- és antiösztrogén-hatásuk (arra nem találtunk adatot, hogy mely izoflavonoid fitoösztrogének agonisták és melyek antagonisták, ill. hogy milyen ösztrogén-receptorhoz kötődnek).

Szignifikáns összefüggést igazoltak az izoflavonoidokban gazdag táplálkozás, a vizeletben lévő izoflavonoid-szint és az emlőrák előfordulásának gyakorisága, ill. a prosztatarák mortalitása között. Egy Szingapúrban végzett kísérletben pl. 420 egészséges és 200 igazoltan emlőrákos kínai nőt vizsgálva megállapították, hogy a rendszeres szójafogyasztás szignifikánsan csökkenti a rák kockázatát [19]. A szójafogyasztás kedvező hatását az is igazolja, hogy az USA-ba emigrált és a nyugati azaz szója-szegény táplálkozási szokásokat átvevő ázsiaiak emlő- és prosztatarák kockázata növekedett. Japánban a vizelet daidzein-, genisztein- és equol-tartalmán alapuló vizsgálatok (amerikai és európai egyénekekkel összevetve) igazolták, hogy a rákos betegségek csökkenése a szójatermékekben lévő izoflavonoidokkal hozható összefüggésbe.

Az izoflavonoid fitoösztrogének *in vitro* a humán emlőrák-sejtek növekedésére komplexen hatnak. A biochanin-A aktivitásának pl. több fázisa van: 10 µg/ml-nél kisebb koncentrációban stimulálja növekedésüket, egy átmeneti töménységben (40 µg/ml) citosztatikus és ennél nagyobb koncentrációban citotoxikus [20]. Egy külön tanulmányban a genisztein és a coumesztrol ettől eltérő hatását szintén igazolták [21].

Az egyik jelentés [22] azt sugallja, hogy pontosabban meg nem nevezett kis koncentrációban a genisztein antagonizálhatja a szerkezetileg rokon tamoxifen hatásait, amelyet olyan nőknél alkalmaznak prevencióra, akiknél a mellrák kockázata nagy. Viszont 500 µg/g koncentrációban, amilyent a szójában gazdag táplálkozás jelent, a genisztein az emlőrák-sejtekre igen erősen citotoxikus hatású, ráadásul e mechanizmus független az ösztrogén-receptoroktól.

Az Egyesült Államokban az egyik kísérletben 83 prosztata-rákos és 107 kontroll önkéntest vizsgálva megállapították, hogy a táplálkozással felvett coumesztrol és daidzein szignifikánsan csökkentette a prosztatarák kockázatát, míg a genisztein-felvétel kevésbé. Egy másik kísérletben azt tapasztalták, hogy a kampesztrol- és sztigmasztrol-felvétel a prosztatarák kialakulását késlelteti, ill. meggátolja [23].

2.1.2 Egyéb daganatos megbetegedések

A már említett emlőrák és prosztata-carcinoma mellett a genisztein és származékai képesek a gyomorban, epében és tüdőben vegyi anyagok által indukált rák kifejlődését késleltetni [24]. A humán gyomorrák gátlására a geniszteint és a biochanin-A-t alkalmazták. Ha az ilyen sejteket egerekbe implantálták, a biochanin-A képes volt szignifikánsan gátolni a tumor növekedését, de a genisztein nem.

San Francisco környékén pajzsmirigyrákos betegeken végzett vizsgálatok szintén azt igazolták, hogy a nagyobb izoflavonoid-felvétel mérsékli e kór kifejlődését [25]. A kísérletbe több mint 800 európai és ázsiai asszonyt vontak be. Kis koncentrációban a genisztein indukálja a quinon reduktáz enzimet a vastagbél sejtekben, a biochanin-A és a coumesztrol szintén hasonló ám kisebb aktivitású, míg a daidzein és a formononetin inaktívnak bizonyult.

2.1.3 Osteoporosis

A posztmenopauzális nők ösztrogénhiánya a meg-növekedett csontreszorpció és a csökkent csontképződés miatt osteoporosishoz vezethet, ami fontos nép-egészségügyi probléma. Emiatt jelentékeny az érdeklődés az izoflavonoidok ilyen hatásai iránt, ugyanis a szója-izoflavonoidok képesek mérsékelni az ösztrogén-csökkenés okozta csontvesztést. A szokásos teafogyasztás szintén növeli a csontok ásványianyag-sűrűségét, valószínűleg egy erős flavonoid-antioxidáns, nevezetesen a teában lévő epikatechin-gallát felelős érte [26].

Spanyolországban 190 posztmenopauzális nő vizsgálta: a hőhullámok izoflavonoid-kezelésében szignifikáns javulást értek el, miközben kellemetlen mellékhatásokat nem tapasztaltak [27].

2.1.4 Kardiovaszkuláris betegség

Japán nőknél végzett epidemiológiai tanulmányok eredményei azt sugallják, hogy a viszonylag nagy flavon- vagy izoflavon-felvételnek szerepe lehet a szívbetegségek ritkuló előfordulásában. Az izoflavonok e hatásában fontosnak tűnik a low-density lipoprotein (LDL) oxidáció-gátlása [28], amit C-vitaminban gazdag élelmiszerek fogyasztása növelhet [29].

Posztmenopauzális nők esetében a kardiovaszkuláris betegség kockázata nagyobb, mivel az endogén ösztrogén-szekréció jelentékeny csökkenése megnövekedett koleszterinszinttel jár együtt. Premenopauzális nőknél a táplálékkal felvett genisztein kedvezően hat a plazmalipidekre, az összkoleszterin és a high-density lipoprotein (HDL) szintre, továbbá az LDL és a HDL arányára. Ezt posztmenopauzális korban lévő nők 900 fős csoportján végzett vizsgálat erősítette meg. A szója-fitoösztrogének védőhatása leginkább olyanoknál szignifikáns, akik koleszterinszintje magas; viszont olyan önkénteseken, akik koleszterinszintje normális, a fitoösztrogének hatása csökken vagy meg is szűnhet. A vér

koleszterin-szintjének csökkentésére az FDA napi 25 g izoflavonban gazdag szójaféhére fogyasztását javasolja (kb. 6 mg genisztein. Megjegyezzük, hogy patkánykísérletekben napi 120 mg/kg mennyiségben adagolt genisztein nem okozott káros mellékhatásokat) [30].

2.1.5 Kognitív funkció

Menopauzában az ösztrogén-szint csökkenése kapcsolódhat a neurodegeneratív betegségek növekvő kockázatához. *Lephart és mtsai* 2002-ben leírták, hogy a szója rendszeres fogyasztása heteken belül javította fiatal nő és férfi önkéntesek memóriáját. Ugyanezt tapasztalták a tanulásra és a szorongásra vonatkozóan patkányokban, ill. a szexuálisan dimorf agyrégiók térfogatára nőkben [31].

2.1.6 Szaporodás és termékenység

A termékenységgel kapcsolatos első hatásokat izoflavonoidot bőségesen tartalmazó lucernán legeltetett juhokon figyelték meg és erre alapozva azt sugallták, hogy egyes népcsoportok csökkenő termékenységi aránya a környezeti ösztrogén-expozíció következménye lehet. Ugyanakkor a genisztein és a 8-prenil-naringenin növelte a termékenységi képességet egér-spermiumban, *in vitro*, szubmikromoláris koncentrációban [32].

Randomizált kettős vak kísérletben 34 premenopauzális korú nővel naponta 100 mg izoflavont vagy placebót szedettek több mint egy éven át: a menstruációs paraméterekben nem volt változás. Egy 6 hónapos időtartamú fitoösztrogén-felvétel 19 posztmenopauzális korban lévő nőnél nem okozott semmilyen hatást az endometriális hisztológiai leletekre [33].

Japán csecsemők izoflavon-szintje már születésükkor magas volt, amit csakis a placentán át bekerült izoflavon okozhatott, amely későbbi életükben feltehetően fontos tényező lehet a mellrák kockázatának csökkentésében.

2.1.7 Gyulladás és immunitás

Kínában a gyulladások, allergiák és asztma kezelésére az édesgyökeret hagyományosan használják. E gyógynövény hatóanyaga a *liquoriceidin* (angolul: licoriceidin) nevű izoflavonoid, ami aktív antiallergiás farmakonjelölt (lásd 8. *Néhány fontos flavon-származék...*). Kifejlett, ovariectomizált egerekben a genisztein-injekció szójával táplált csecsemőknél alkalmazott koncentrációban a thymus szignifikáns kisebbedését okozta [34]. E vizsgálatokban a genisztein hol ösztrogén receptorfüggő, hol attól független módon viselkedett. Egyébként egér tumorsejt meg nem nevezett sejtvonal modellben a genisztein növelte az immunitást [35].

3. Flavonoid fitoösztrogének

Bár a flavonoidok főként a magasabbrendű növényekben fordulnak elő, fitoösztrogénként kisebb figye-

lem irányul rájuk, mint az izoflavonoidokra. A flavonoidok elhanyagolható vagy kicsiny ösztrogén-aktívitású anyagok, amelyek főként az emberek által fogyasztott növényekben találhatók. Néha gyógyszerként is alkalmazzák őket (fekete üröm) [35] és gyakran hasznosítják antioxidáns aktivitásukat is [36].

A rezveratrol a földimogyoróban és a szőlőben (következésképpen egyes borokban is) megtalálható anyag, bioszintetikus szempontból rokonvegyület a flavonoidokkal.

3.1 Flavonoid fitoösztrogének hatásai

A 2.1.6 részben már említett *8-prenil-naringenin in vitro* körülmények között gátolja a humán emlőrák-sejtek növekedését és késlelteti az ovariektomizált egerek csontvesztését. Kötődik mind az α -, mind a β -ösztrogén-receptorokhoz; ösztrogén-aktívítása *in vitro* nagyobb, mint a geniszteiné, daidzeiné vagy a coumestrolé. A 8-prenil-naringenin egereken ösztrogén-hatást mutat, hatása azonban ivóvízben alkalmazva kb. 500-szor gyengébb, mint sörben (azaz ugyanolyan hatás kifejlődéséhez 500-szor nagyobb koncentrációban kell adagolni) [37]. Ez azt valószínűsíti, hogy a komlóföldiken dolgozó nők körében leírt jellemző menstruációs zavarokért ez a vegyület lehet felelős.

4. Lignán fitoösztrogének

Definíció szerint a lignánok fenil-propanoid (C6 C3) vegyületek dimérjei. A növényvilágban nagyon elterjedtek, ahol „feladatuk” a növények „védelme” [38]. A gabonafélék és gabonaszemek, leginkább a rozs és a lenmag külső rétegei szolgálnak táplálékforrással: a lenmagban pl. 100 g-onként 370 mg szeokoizolalicil-rezinol található [39].

Az izoflavonoidokhoz hasonlóan, a növények vízterében a lignánok is glikozid-formában fordulnak elő és bélbaktériumok közreműködésével alakulnak át aktív fitoösztrogénekké (ezért nevezik ezeket „emlős lignánoknak”) és végül enterolaktonná. Emiatt az orálisan alkalmazott antibiotikumok szignifikánsan csökkenthetik az enterolakton-szintet. Az enterolakton-szint a teljes kiőrlésű gabonaterméket fogyasztó lakosság szérumában lényegesen nagyobb, mint a nem ilyen gabonáért használok esetében.

4.1 Lignánok hatásai

A lignánok előnyös hatásai hasonlítanak az izoflavon-ösztrogének ilyen hatásaihoz, főként a hormonoktól függő kardiovaszkuláris és rákbetegségekben. Erre utaló adatokat különösen Skandináviában regisztráltak, ahol a lakosság igen sok gabonarostot és teljes kiőrlésű gabonából készült kenyeret fogyaszt. Egyik 1998-as

közleményében *Adlercreutz* kifejti, hogy az Egyesült Államokban és Ausztráliában az emlőrák nagyobb gyakorisága kapcsolatos az alacsony lignán-szintekkel [40]. Epidemiológiai adatok szerint a kapcsolat a lignánfogyasztás és a prosztatata-, ill. vastagbélrák, valamint a szív koszorúérbetegségek között nyilvánvaló.

Hollandiában 88 emlőrákos és 268 kontroll önkéntessel vizeletük enterolakton-szintjének mérésével 9 éven át végzett vizsgálat igazolta, hogy e szintek és a mellrák kialakulása között szoros kapcsolat van. Hasonló eredményre vezetett az a vizsgálat is, amelyben közel 800 prosztatatarákos férfi és több mint 2500 kontroll személy enterolakton-szintjét mérték és megállapították, hogy a nagyobb enterolakton-koncentráció gátolja e betegség kialakulását [41].

Humán viszonylatban evidensnek tűnik, hogy a nagyobb lignán-felvétel csökkenti az emlőrák kialakulását.

5. Más fitoösztrogének

Idetartozik az édesgyökér izoliquiritigeninje, a barbarara fenilbutanon-glikozidja (lind-lejin), a thaiföldi *Kwao Keur* növény oximiro-ösztrolja, a ginzeng több bioaktív triterpinoidja, fitoösztrogéneket tartalmaznak továbbá a *Polygonum*-, *Cassia*-, *Aloe*- és *Rheum*-fajok kivonatai. Az emodin és a 2,6-dihidroxiantrakinon gátolja a 17β -ösztradiol kötődését a humán ösztrogénreceptorokhoz [42]. Megfigyelték, hogy a kukoricaszemen tartott patkányok szexuális viselkedése és ösztroz-ciklusa alaposan megváltozik, amit szintén fitoösztrogén-hatásnak tulajdonítanak. Koreában a sáfránymagvakat régóta használják osteoporosis megelőzésére [8–12, 43].

6. A fitoösztrogének hatásainak újraértékelése

Fentiekből megállapítható, hogy a fitoösztrogén-tartalmú élelmiszerek fogyasztása csökkenti bizonyos betegségek kockázatát. Ehhez azonban megfelelő, egész életen át tartó étkezési szokásokat kell kialakítani. Jelenleg nincs elegendő adat arra, hogy mi a helyzet a fentiekben nem részletezett betegségek esetében, mindenesetre a fitoösztrogén-tartalmú táplálékkiegészítők fogyasztásának rohamos növekedése tapasztalható. A bőséges izoflavon-felvétel csökkenti a prosztatarak kockázatát is, ám itt szintén további vizsgálatok szükségesek.

Ma még nincs elég bizonyítékunk arra vonatkozóan, hogy az izoflavonoidok megóvnak-e a vastagbél-tumortól. Ugyanakkor a kardiovaszkuláris betegségek megelőzésében bizonyítottan jelentősek. Valamennyi esetben fontos a bél mikroflórája. Ráadásul a hagyományos japán táplálkozási szokások nem csupán a szójabőséges fogyasztásán alapulnak, hanem táplálékaik

kevés zsiradékot is tartalmaznak. A fitoösztrogének Japánban tapasztalt kedvező hatása inkább epidemiológiai jellegű, semmint emberi fajtáktól és kultúráktól függő. Most még olyan, nemzetközileg elfogadott javaslat sincs, hogy a betegségek megelőzésére mennyi fitoösztrogént kell(ene) fogyasztanunk.

A fitoösztrogének kedvező egészségügyi hatásai elismerésének egyik akadálya éppen az, hogy sajátos hatásmechanizmusukat még nem ismerjük. A hormonoktól függő tumorok, atherosclerosis és szív koszorúérbetegségek kombinálódhatnak, vagy sexhormonokkal és azok metabolizmusával lehetnek kapcsolatosak, továbbá a fitoösztrogének és szteroid-hormonok metabolizmusa teljes mértékben különböző. Hatékonyságuk kulcsa is ez lehet [44]. Probléma és ma még tisztázatlan, hogy e komplex hatásban mi a szerepe a fitoösztrogéneknek és mennyi a gabonarost komponenseknek, valamint életstílustól függő tényezőknek.

Néhány újabb tanulmányban a DNS-sorrend vizsgálatával arra törekedtek, hogy áttekinthető képet kapjanak a fitoösztrogének által a génekben közvetített változásokról és hogy e hatásokat összehasonlítsák az emlős ösztrogének (pl. az ösztradiol) hatásaival. Sajnos, a pontosság és a mai technika még kívánnivalókat hagy maga után. Gondot okoz a tiszta kémiszerek alkalmazása emlős sejtekkel, a táplálkozás, továbbá a táplálék megosztás és a biohasznosulás tényezői, valamint a táplálék kiegészítése olyan élelmiszerforrásokkal, mint a változó fitoösztrogén tartalmú lenmag vagy szójaliszt. Igen nagy segítséget jelentene a fitoösztrogének tényleges hatásainak állatkísérletes értékelésében, ha a vizsgálni kívánt teljes takarmányt etetnék és a tapasztalatokat összevetnék azok fitoösztrogén-tartalmával. Ilyen állati takarmány a rizs, kukorica, lucerna és a lúdfű (*Arabidopsis*), amelyek mindegyike alkalmas a kívánt etetési kísérletre. E megállapítások érvényesek a lignánokra is. A növényi szövet metabolikus és átírási megjelenítése meg kell erősítse azt is, hogy a fitoösztrogének táplálékként használt forrásai nem hatnak más területeken és nem befolyásolhatják a kísérleteket sem. Össze kell gyűjteni azokat a tápanyagforrásokat, amelyekben a fitoösztrogének természetes glikozidokként a növényvel (annak eredeti sejtkörnyezetében) együtt fordulnak elő és amelyben tulajdonságaik és mennyiségük pontosan ellenőrizhető. E részben biotechnológiai vizsgálatok alapján egyszer talán megadható lesz a fitoösztrogének „javasolt napi adagja” is [45].

A fitoösztrogén-tartalmú kozmetikumok regeneráló hatásúak, használatukkal a bőr feszebbé és fiatalosabbá tehető, egyúttal a pattanások is lecsendesíthetők.

7. Hazánkban forgalmazott készítmények

Magyarországon gyógyszerként a *Tamoxifen*[®] (TEVA) és (HEXAL), ill. *Zitazonium*[®] (EGIS) 10, 20,

30 és 40 mg tabletták vannak forgalomban [6]. Korábban hivatalos volt az *Osteochin*[®] tabletta is, amelynek hatóanyaga a szintetikus előállított ipriflavon (7-izopropil-oxi-izoflavon). Közelmúltban került forgalomba az *Oxytarm* étrendkiegészítő, amely bioflavonoid-, C-vitamin- és magnézium-vegyület-tartalmánál fogva emésztést serkentő termék.

7.1 A tamoxifen

„Az elmúlt három évtizedben az emlőrák endokrin kezelésében forradalmi változás zajlott le. A tamoxifen bevezetése volt az, ami az emlőrák leghatékonyabb kezelését eredményezte” [3].

Tendenciák. Egyrészt korábban évente és világszerre csaknem 1 millió nő betegedett meg emlőrákban és számuk évente 1–2%-kal nőtt. Másrészt 1994-től fordulat következett be, amennyiben ez a növekedés megállt, sőt megfordult és a mortalitás is csökkenni kezdett, aminek oka a szűrés, a korai felismerés, a javuló kezelési technikák, az adjuváns terápia és a tamoxifen (TAM) alkalmazása (**I. ábra**). Bebizonyosodott, hogy a túlélés lehetősége nagyrészt a felismeréskor észlelt stádiumtól függ: az 5 éves túlélés lehetősége az I. stádiumban pl. 84%-os, míg a IV. stádiumban csupán 18%-os!

A TAM 1973-ban történt bevezetésével új gyógyszer került a terápiába (azóta összesen 110 országban törzskönyvezték). 1993-ban a WHO a palliatív gyógyítás alapvető gyógyszerei közé sorolta és 1993-ban deklarálta, hogy emlőrákban a TAM meghosszabbítja a teljes túlélést, amiben egyre nagyobb szerep jut a minél korábbi felismerésnek! Csak az USA-ban mintegy félmillióan rendszeresen szedik a TAM-ot.

A TAM adjuváns használata meghosszabbítja a nyirokcsomó-pozitív és nyirokcsomó-negatív emlőrákos betegek túlélését, alkalmazása előrehaladott emlőrákban is előnyökkel jár. Kísérleti állatok emlőrákját a TAM megakadályozza, emberben csökkenti az ellenoldali emlőrák gyakoriságát, klinikai használata biztonságos. Azt mondhatjuk, hogy a TAM-kezelés jóvoltából ma már hozzávetőleg 400–500 ezer nő élhet [13].

7.2 A tamoxifen hatásmechanizmusa

Az ösztrogén-receptor (ER) által mediált szignál-transzdukció során az ösztradiol a sejtek membránján átdiffundálva a nucleusba jut és ott az ER-hez kötődik. Ezután a receptor-komplex konformációs változásokon megy át és a szteroidot fehérje-struktúrába zárja. A receptor-komplex kölcsönhatásba lép a cél-gén közelében lévő ER-rel, koaktivátorok jelenlétében transzkripció komplexet képez és felnyitja a DNS-t, lehetővé téve, hogy az RNS-polimeráz hatására messenger RNS képződjön és átíródjék. Emlőrák esetében ezek az események indítják el a sejtek megkettőződését és a TAM hatása éppen abban van, hogy az ER-hez kötődik. Ez

által megakadályozza azokat a konformációs változásokat, amelyek az ösztradiolt a fehérjékbe zárják. Ennek következtében a koaktivátorok nem tudnak a receptor-komplexhez kötődni és bizonyos kritikus gének nem íródnak át, így a sejtosztódás megelőzhető [3].

A TAM-kezelés bizonyos ideig hatékony (ami leginkább a lokálisan előrehaladott emlőrákos betegeken mérhető le), ezután a tumor növekedése ismét megindul. A TAM-rezisztencia összetett kérdés, részleteiben most sem ismerjük, mindenesetre három mechanizmusát feltételezik [3].

1. Magas ösztrogén-szint mellett az antiösztrogén-hatás megfordul: az ovariumból keringésbe kerülő ösztradiol révén a TAM magas (akár 3–10-szeres) ösztrogén-szintet okozhat. Mivel kompetitív gátlásról van szó, nincs bizonyíték arra, hogy ilyen nagy koncentrációban az ösztradiol kiszorítaná a TAM-ot a receptorról és így a hatás megszűnne, mégis ennek elméleti lehetősége fennáll.

2. Hosszú időn át tartó TAM-kezelés az ER-pozitív MCF-7 kísérletes emlődaganat növekedését okozhatja. A klónok szelekciója következik be, amikor akár az ösztrogén, akár a TAM stimulálja a tumort [14]. Posztmenopauzában a szervezet a mellékvese eredetű szteroidjaiból állítja elő az ösztrogént az androsztendion és a tesztoszteron perifériás aromatizációjával [15]. Az ösztrogén-termelés összefügg a testtömeggel (a zsírszövet aromatáz enzimjével): tehát az aromatáz enzim a nem-ösztrogén szteroidokat átalakítja ösztradiollá és ösztroonná, amelyek aztán az ER-t aktiválják.

Napjainkig számos hatásos aromatáz-blokkolót állítottak elő (anastrozol, vorozol, letrozol stb.) és az ezekkel történő kezelés lényege az, hogy a szer a beteg saját ösztrogén-termelését blokkolja, kivédve ezzel, hogy az ösztrogén stimulálja az ER-t. Egy másik megközelítés szerint a tumor ER-jét szándékozunk közvetlenül gátolni és kiiktatni. A transzkripcióban alapvető ER elpusztításával megelőzhető a tumoros sejt osztódása, a sejt nem lesz többé befolyásolható ösztrogénnel. Elméletileg ebben áll az antiösztrogének hatása.

3. A hormon-receptor eltűnik, megszűnik a hormon-dependens növekedés: évek óta kezelt esetekben a TAM-rezisztencia kialakulásakor már többször alkalmazott endokrin-kezelés után fokozatosan csökken az ER-tartalom és az újra ismételt hormon-kezelések hatása már a 10%-ot sem éri el. Ilyenkor már csak a kemoterápia segíthet.

A TAM alkalmazása 49%-kal csökkentette az invazív emlőrák gyakoriságát. Habár a súlyos vagy halálos mellékhatás igen ritka, a toxikus hatásokkal mégis számolni kell. Ezek (fontossági sorrendben): endometrium-rák, stroke, pulmonális embólia, mélyvénás trombózis és szürkehályog. A gyorsan proliferáló sejtek (csontvelő) és a karcinogén metabolitoknak erősen kitétt szövetek (máj, gyomor és colon) különösen veszélyeztetettek [3].

A TAM adagjának és toxikus hatásának csökkentése céljából a szerzők tervei között szerepel ciklodextrint és liposzómát tartalmazó készítmények kifejlesztése.

8. Néhány fontos flavon-származék és fitohormon

E vegyületek lényeges tulajdonságait ismertetjük csak, magukat a molekulákat és egyúttal szerkezeti képletüket is jelezzük (**1. ábra**) [4].

Flavon (Feuerstein és mtsa, 1898). Kristályos, vízben gyakorlatilag oldhatatlan anyag (Mr: 222,23 op.: 99–100 °C).

Izoflavon (Joshi és mtsa, 1934). A flavon izoszámazéka levélszerű, tűs kristályos anyag (Mr: 222,23 op.: 148 °C).

7-hidroxi-izoflavon.

Daidzein (dihidroxi-izoflavon, Walz, 1931). Halványsárga prizmás kristályos anyag, alkohol és éter oldja (Mr.: 254,23 op. 315–323 °C).

Genisztein (trihidroxi-izoflavon, Charaux és Rabaté, 1941). Derékszögű vagy hatoldalú oszlopos kristályok, vízben gyakorlatilag oldhatatlan (Mr.: 270,23 op.: 297–298 °C).

Formononetin (a daidzein metil-származéka, Walz, 1931) (Mr.: 268,26 op.: 258 °C).

Biochanin-A (a genisztein metil-származéka).

Equol (Marrian, 1932). (Mr.: 242,28 op.: 189–190,5 °C).

Coumestrol (Bichoff, 1958). A szamócában és ló-

herében fordul elő. Vízben, savas és lúgos pH-n gyakorlatilag oldhatatlan (Mr.: 268,21 op. 385 °C).

Liquoridicin [vagy likoridicin 2'-hidroxi-6,3'-bis(3-metil-2-butenil)-5-metoxi-equol].

Tamoxifen (első hivatkozás előállítására: ICI, 1964). Nem izoflavon-származék, kristályos, antiösztrogén hatású (Mr.: 371,53 op.: 96–98 °C). Citrátja finom, fehér, szagtalan kristályos por, amely vízben kissé oldódik. Párás környezetben higroszkópos és UV-fényre érzékeny (op.: 140–142 °C). Magyarországon forgalmazott készítményei: *Tamoxifen*[®] (TEVA Magyarország Rt.) és *Tamoxifen*[®] (HEXAL Hungária Kft.), ill. *Zitazonium*[®] (EGIS Gyógyszergyár Rt.) tabletta [6].

A **lignánok** p-hidroxi-fenil-propen-egységek összekapcsolásával rendszerint oxigén-híddal képződő kis-molekulatömegű növényi produktumok. A növényvilágban igen gyakoriak. Szintézisüket G. Cooley és munkatársai 1981-ben írták le.

Szakmai tanácsaiért a szerzők hálás köszönetet mondanak dr. Matuz János, DSc, a Gabonatermesztési Kutató Kht. főigazgatójának.

IRODALOM

Az 1–45. sz. irodalom az MGYT honlapjáról (www.mgyt.hu) letölthető és kérésre a szerkesztőség az érdeklődőknek megküldi.

M. Kata and Z. Fazakas: *Phytohormons*

¹ SZTE Gyógyszertechnológiai Intézet, Szeged, Eötvös utca 6. – 6720

² Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem Biokémiai Tanszék, 540139 Marosvásárhely, Gh. Marinescu 38, Románia

A Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság Budapesti Szervezete

Innováció a gyógyszerértékesítésben

címmel pályázatot hirdet fiatal gyógyszerészek részére.

Új eszközök, gépek, szolgáltatások, termékek, szervezési ötletek bevezetésének körülményeiről (mi hívta életre, hogyan fogadták) várunk dolgozatokat, de tervek, újítási ötletek, külföldi tapasztalatok meghonosítási lehetőségének leírásával is lehet pályázni. A várhatóan legnépszerűbb terület – a gyógyszerészi gondozás kibontakozásához kapcsolódó dolgozatok – mellett, a technológiai folyamatok, a készletgazdálkodás, a munkaszervezés, a minőségbiztosítás területéről is várjuk a progresszív ötleteket.

A legjobb munkákat benyújtók a Magyar Gyógyszerésztudományi Társaság egy-egy szakmai rendezvényére nyernek meghívást. Továbbá az ebben a megmérettetésben lelkesen résztvevő, jól szereplő kollégák közül választjuk ki azokat, akiknek a részvételét támogatjuk a 2007 májusában megrendezendő Rozsnyay Mátyás Emlékversenyen.

A pályázat feltételei: munkahely közfoglalmú gyógyszerértékesítésben, MGYT tagság (a Budapesti Szervezetnél), 34 év alatti életkor.

Formai követelmények: név, munkahely, születési dátum feltüntetése, 2–5 oldal gépelt szöveg nyomtatva és elektronikusan is leadva.

Leadási határidő: 2006. szeptember 20.

Beküldési cím: MGYT (1085 Budapest, Gyulai Pál u. 16.; E-mail: titkarsag@mgyt.hu)

Konzultációs időpont: 2006. szeptember 4.

További információ és konzultációra való jelentkezés: Bognár András (Ciprus Hungária Patika; Tel.: 333-4520; 06-20-9251-750; E-mail: bognar@gusztav.hu)