



A HAGYOMÁNYOS KÍNAI GYÓGYÁSZAT IMMUNMODULÁNS HATÁSÚ NÖVÉNYEI

– RÖVID ÁTTEKINTÉS

BEVEZETÉS

A preventív gyógyítás napjainkban megfigyelhető térhódításával párhuzamosan élénk érdeklődés mutatkozik a szervezet betegségekkel szembeni ellenálló képességét erősítő, serkentő anyagok iránt, legyenek azok vitaminok, antioxidáns vegyületek, vagy az immunrendszer működését segítő specifikus anyagok. Ez utóbbiak forrásaiként a klasszikus nyugati fitoterápiás gyakorlat elfogadott és hatásos növényei (pl. *Echinacea*, *Viscum*) mellett fokozott figyelem irányul az ilyen hatással bíró kínai növények felé, tekintve, hogy a hagyományos kínai orvoslás gyógynövénykincse nagyságrendekkel gazdagabb.

AZ IMMUNMODULÁCIÓ ÉS KLINIKAI JELENTŐSÉGE

A klinikai immunológiában megkülönböztetik az immunrendszer egészének vagy meghatározott sejtjeinek működését elnyomó *immunszuppresszív* szereket az előbbieket specifikusan vagy nem specifikusan serkentő anyagoktól. A specifikus immunfunkció-javítókat *immunstimulánsként*, míg a nem specifikus hatású anyagokat *immunmodulánsként* tartják nyilván. A klinikumban jelenleg alkalmazásban lévő anyagoknak túlnyomó többsége az *immunszuppresszív* (citosztatikumok, kortikoszteroidok, limfocita-antigén ellenes antitestek, citokinek génexpresszió-gátlói) és az *immunstimuláns* (citokinek és anticitokinek, pl. interferonok, kolóniastimulálófaktorok, interleukinek) csoportba tartozik, míg a kimondottan immunmoduláns anyagok ma (még) marginális szerepűek. A specifikus immunfunkciók befolyásolására képes, ún. biológiai terápiás anyagok (pl. rekombináns eljárásokkal előállított antitestek) terápiás mennyiségekben történő előállítását, humán vizsgálataikat és bevezetésüket a klinikai gyakorlatba az utóbbi másfél évtized biotechnológiai eredményei tették lehetővé. Így az ún. immunrekonstitúciós eljárások még kezdeti stádiumban vannak, míg az immunszuppressziós kezelések már viszonylag nagy múltra tekintenek vissza. E specifikus biológiai terápiás anyagok széles körű elterjedésének azonban gátat szab rendkívüli költségigényük és az alkalmazást a kívánatos dózisok mellett lehetetlenné tevő szisztémás mellékhatásaik. A jelenleg elfogadott és alkalmazott immunmoduláns hatású anyagok között a szintetikumok (levamisol, inosiplex, imiquimod) mellett jelen vannak a természetes eredetű anyagok is, amelyek között egyelőre a mikrobiális eredetűek dominálnak (picibanil, Broncho-Vaxom, Uro-Vaxom stb.), és a növényi/fungális eredetű anyagok még „felfedezésükre várnak”, hiszen a nyugati klinikai terápiás gyakorlatba eddig csupán néhány specifikus gombapoliszacharid (pl. lentinán, krestin) került be.

Nem véletlenül állnak az érdeklődés homlokterében a nem specifikus immunserkentő hatású anyagok, mivel alkalmazásukkal a hiányos vagy gyenge immunműködés serkenthető, így a veleszületett és a másodlagos eredetű immundefektusok (HIV/AIDS), a krónikus fertőző betegségek és a tumoros megbetegedések terápiás eszköztára jól tolerálható és viszonylag olcsó vegyületekkel bővíthető. Az e célból legkiterjedtebben vizsgált anyagcsoport a különböző eredetű poliszacharidok. Erre a vegyületcsoportra már most is tekintélyes a közölt szakirodalom mennyisége a kutatások teljes vertikumában. Ezek mellett perifériásnak tűnhet az egyéb típusú immunmoduláns anyagokkal/növényekkel foglalkozó közlemények száma, holott ezek a vegyületek lehetnek a további szintetikus hatóanyag-előállítási kutatások modelljei.

AZ IMMUNMODULÁCIÓ SZEMLÉLETI MEGKÖZELÍTÉSE A HAGYOMÁNYOS KÍNAI ORVOSLÁSBAN

A jelen összefoglaló témaválasztását az indokolja, hogy a bizonyítékokon alapuló orvoslás a hagyományos kínai gyógyászatban alkalmazott növényfajok/drogok közül jelentős számban ismert – és ismer meg – olyanokat, amelyekről igazolható az érdemi immunmoduláns hatás.

A hagyományos kínai orvoslás tradicionális, empirikus megfigyelésekre alapuló jellegéből fakad az a csoportosítás, amelyben a kínaiak tárgyalják a nyugati tudományos vizsgálatok sze-

ÖSSZEFOGLALÁS

A preventív gyógyítás térhódításával párhuzamosan élénk érdeklődés tapasztalható az immunrendszer működését segítő specifikus anyagok iránt. A nyugati fitoterápiás gyakorlat növényei mellett fokozott figyelem irányul a hagyományos kínai orvoslás immunmoduláns hatású gyógynövényei felé, mivel a kínai gyógynövénykincse nagyságrendekkel többől tud. Változatos szerkezetű hatóanyagai közül a leginkább ismert és kutatott a különböző poliszacharidok csoportja, amelyekből adjuvánsként néhány már klinikailag is alkalmazott

KULCSSZAVAK

hko, a qi hiányállapotait erősítőszerek, immunrekonstitúciós eljárás, immunszuppressziós kezelés, növényi/fungális eredetű immunmoduláns anyag, poliszacharidok, kontrollált humán klinikai vizsgálat

1. táblázat. Immunmoduláns hatással (is) bíró kínai gombák és gyógynövények

Faj	Család	Alkalmazott (növényi) rész	Magyar név	Kínai név
Alacsonyabb rendű élőlények				
<i>Auricularia auricularia</i>	Auricularaceae	termőtest	fafülgomba, júdásfülegomba	mu er*
<i>Cordyceps sinensis</i>	Clavicipitaceae	termőtest	–	dong chong xia cao
<i>Flammulina velutipes</i>	Marasmiaceae	termőtest	téli fülőke	jin zhen gu
<i>Ganoderma lucidum</i>	Ganodermataceae	termőtest	pecsétviaszgomba	ling zhi
<i>Hericium erinaceus</i>	Hericiaceae	termőtest	közönséges süngomba	hou tou gu
<i>Lentinula edodes</i>	Lentinaceae/ Tricholomataceae	termőtest	illatos gomba	shii take, xiang gu
<i>Poria cocos</i>	Coriolaceae	termőtest	–	fu ling
Magasabb rendű növények				
<i>Achyranthes bidentata</i>	Amaranthaceae	gyökér	–	huai niu xi
<i>Angelica sinensis</i>	Apiaceae	gyökér	kínai angelika	dang gui
<i>Astragalus membranaceus</i>	Fabaceae	gyökér	kínai csüdfü	huang qi
<i>Atractylodes macrocephala</i>	Asteraceae	gyökér	–	bai zhu
<i>Codonopsis pilosula</i>	Campanulaceae	gyökér	harangfolyondár	dang shen
<i>Dioscorea opposita</i>	Dioscoreaceae	gyökér	kínai jamszgyökér	shan yao
<i>Dipsacus asperoides</i>	Dipsacaceae	gyökér	– (mácsonya)	xu duan, chuan duan
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	Araliaceae	gyökér, gyökértörzs	szibériai ginszeng, tajgagyökér	ci wu jia
<i>Epimedium sagittatum</i>	Berberidaceae	herba	püspöksüveg	xian lin pi, yin yang huo
<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	Fabaceae	gyökér, gyökértörzs	– (édesgyökér)	gan cao
<i>Imperata cylindrica</i>	Poaceae	gyökértörzs	alangfű	bai mao gen
<i>Isatis indigotica</i>	Brassicaceae	gyökér	festőcsülleng	ban lan gen
<i>Paeonia lactiflora</i>	Paeoniaceae	gyökér	– (bazsarózsza)	bai shao, chi shao, shao yao
<i>Panax ginseng</i>	Araliaceae	gyökér	valódi ginszeng	ren shen
<i>Panax pseudoginseng</i>	Araliaceae	gyökér	hamisginszeng	san qi, tian qi
<i>Platycodon grandiflorum</i>	Campanulaceae	gyökér	hírharang	jie geng
<i>Rehmannia glutinosa</i>	Scrophulariaceae	gyökér	enyves kuszagyűszű	di huang
<i>Salvia miltiorrhiza</i>	Lamiaceae	gyökér	vörösgyökérű zsálya	dan shen
<i>Schisandra chinensis</i>	Schisandraceae	termés	kínai kúszómagnólia	wu wei zi
<i>Scutellaria baicalensis</i>	Lamiaceae	gyökér	bajkái csukóka	huang qin
<i>Zizyphus jujuba</i>	Rhamnaceae	termés	jujuba, kínai datolya	da zhao

* A mandarin kínainak az angol nyelvre kidolgozott, ún. pinyin (magyar helyesírás szerint: pinjin) típusú latin betűs átírása szerint, hangsúlyok és ékezetek nélkül

rint immunmodulánsnak bizonyuló gyógynövényeket, hiszen a hagyomány számára ismeretlen az immunmoduláció fogalma. A kínai rendszerben elsősorban általános tonikumként, az életenergia, a *qi* különböző eredetű hiányállapotaiban alkalmazott erősítőszerekként ismertek az ilyen sajátosságú gyógynövények, amelyeknek rendszertani adatait, valamint magyar és kínai nyelven ismert főbb neveit az 1. táblázat mutatja.

RÉSZLETEZÉS

Az immunmoduláns hatással bíró kínai gyógynövények rendszertani szétszórtsága kémiai, hatóanyagaik szerinti összefoglalást tesz célszerűvé, amelyet a 2. táblázat szemléltet.

Az itt összefoglalt információk közül érdemes a poliszacharidokra vonatkozó ismereteket kicsit bővebben is taglalni. Az egyéb, változatos szerkezetű hatóanyagok részletes ismertetését a terjedelmi korlátok sajnos nem teszik lehetővé. Ez az immunfarmakológia területén legintenzívebben kutatott és leginkább ismert természetes eredetű hatóanyagcsoport, amelyet egyaránt leírtak alacsonyabb rendű élőlényekből (algák, zuzmók és gombák) és magasabb rendű növényekből is. Kémiai sajátosságai: a legfontosabb csoportot a poliszacharidokon belül a *β-D-glükánok* (l. Komplementer Medicina, 2008./1.) jelentik, ezek közé tartozik a shii take gombából izolált *lentinán*, a *Schizophyllum commune* nevű fajból előállított *schizofillán*, valamint a magyarul lepke-

taplónak nevezett *Coriolus versicolor*-ból nyert *krestin* (gyakori rövidítésében PSK). Ezenkívül jelentősek még a *poliszacharid-peptid*-, *poliszacharid-protein*- és a *glükoprotein*-komplexek is. Jellemzőjük, hogy (1→3)-*β-D-glükóz* vagy (1→4)-*β-D-glükóz* lineáris láncok és kapcsolódó (1→6)-*glükopiranozil*-oldalláncok speciális hármashélix-szerkezetbe rendeződve építik fel őket. Molekulatömegük 94–800 kDa közötti, és tartalmazhatnak kapcsolódó fehérjéreszeket akár 20–40%-os arányban is.

Az immunmoduláns és antitumor-aktivitáshoz szükséges legfontosabb szerkezeti tulajdonságaik: *β*-(1→3)-kötések és a hozzájuk kapcsolódó *β*-(1→6)-oldalláncok, a terciér hármashélix-szerkezet, valamint a molekulatömeg növekedésével erősödő hatásosság.

Az előbb említett anyagtípusokon kívül igen sok hatásos, de eltérő szerkezetű további módosulat ismert a nagygombákból, így *hetero-β-glükánok*, *α-manno-β-glükán*-, *β-glükán-protein*-, *α-glükán-protein*-, *heteroglükán-protein*-komplexek.

Nagyszámú közlemény foglalkozik a gombapoliszacharidok tumoros, illetve vírus eredetű megbetegedésekben kifejtett hatásainak *in vitro* és *in vivo* körülmények közötti értékelésével, valamint az egyes izolált poliszacharid-frakciók részletes hatásmechanizmusainak feltárásával. Az utóbbi évtizedben igen jelentős eredmények váltak ismertté ezen anyagok részletes, anyag- és frakcióspecifikus szerkezet-hatás összefüggéseiről. Így ismert, hogy a gombapoliszacharidok, mint például a *lentinán* a szervezet sejtes és humorális immunfolyamatait párhuz-

2. táblázat. **Jelentősebb immunmoduláns hatású kínai gyógynövények hatóanyagaik szerint**

Faj	Hatóanyag kémiai típusa	Közölt hatások, aktivitások	Vizsgáltsági szint* **
Poliszacharidok			
<i>Alacsonyabb rendű növények</i>			
<i>Ganoderma lucidum</i>	PS (β-(1→3)-glükuronoglükán, mannogalaktoglükán)	NO, IL-1, IL-6, TNF-α, INF-γ ↑ B-, T-ly-aktiváció	2 (4) 2
<i>Lentinula edodes</i>	PS (β-(1→3)-D-glükán, β-(1→6)-monoglükózil oldalláncokkal = lentinán)	CTK-stimuláció, -fagocitózis és -citotoxicitás	2 (4)
<i>Magasabb rendű növények</i>			
<i>Angelica sinensis</i>	PS (savas karakterű)	MF-aktiváció, CD4+ Th1-ly ↑, B-ly-proliferáció ↓, erős antitumor hatású	2
<i>Astragalus membranaceus</i>	PS (kivonat – tinktúra)	MF-ok számának növelése szelektív CTK-stimuláció B-ly- és MF-aktiváció <i>M. tuberculosis</i> szal szembeni MF-fagocitózis ↑ CD4+ és CD8+ T-ly-ák stimulációja	2 2 2 4
<i>Dioscorea opposita</i>	PS (α-(1→3)-D-glükopiranozil váz, α-(1→2)-D-mannopiranozil oldalláncokkal)	T-ly-proliferáció ↑	2
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	PS	T-sejt-függő lépsejt-mitogenezis ↑	3
<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	PS PS (β-(1→3)-D-galaktóz váz, β-(1→6)-D-galaktóz oldalláncokkal)	cc.-függő ly-proliferáció ↑ csv-sejtek proliferációjának ↑, NK-sejt mediálta tumorsejt-citotoxicitás ↑ fagocitózis-aktivációja	2 2 2
<i>Paeonia lactiflora</i>	paeonon PA (savas karakterű α-D-glükán PS), paeonon PB (semleges karakterű, α-(1→5)-L-arabino-β-(3→6)-D-galaktán PS)	antikomplement hatás, RES ↑	2
<i>Panax ginseng</i>	PS	TNF-α, INF-γ szintjének ↑	2
<i>Rehmannia glutinosa</i>	rehmannan SA, SB (savas karakterű PS, arabino-(3→6)-galaktán) PS-b	antikomplement hatás, RES ↑ T-ly-proliferáció ↑, IL-2 ↑, tumornövekedés-gátló	2 3
Egyéb hatóanyagok			
<i>Ganoderma lucidum</i>	glikoproteinek proteoglikánok	szelektív CTK-stimuláció B-ly-stimuláció	2 2
<i>Astragalus membranaceus</i>	asztragalozidok	<i>M. tuberculosis</i> szal szembeni MF-fagocitózis ↑	2
<i>Achyranthes bidentata</i>	szaponinok	specifikus antitestválasz ↑	2
<i>Atractylodes macrocephala</i>	glikoproteinek	Th1-ly-stimuláció, CTK-termelés ↑	2
<i>Eleutherococcus senticosus</i>	glikoprotein	antimetasztikus hatás NK-sejt -és MF-aktiváción keresztül	2
<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	glicirrizinsav, betulinsav, glicirretinsav, urzolsav	specifikus antitestválasz ↑	3
<i>Panax ginseng</i>	panaxadiol, panaxatriol szaponinok ginzenozidok	ly- és CTK-stimuláció CD4+ és CD8+ T-ly-proliferáció modulációja ADCC-aktivitás ↑ Th ly számának, NK-sejtek számának és aktivitásának ↑	2 2 2
<i>Platycodon grandiflorum</i>	(platikodin D2 szaponin)	Th 1 és Th 2 ly általi immunválaszok ↑	2
<i>Scutellaria baicalensis</i>	wogonin (flavonoid)	TNF-α ↑	2
Hatóanyagok nem ismertek, vagy csak tradicionális alkalmazás (pontosan nem leírt poliszacharidok és/vagy pontosan nem ismert hatásmechanizmusok)			
<i>Alacsonyabb rendű élőlények: Auricularia auricularia, Cordyceps sinensis, Flammulina velutipes, Hericium erinaceus, Poria cocos</i>			
<i>Magasabb rendű növények: Codonopsis pilosula</i>			
Hatóanyagok/hatásmechanizmusok nem ismertek, vagy csak tradicionális alkalmazás: <i>Dipsacus asperoides, Epimedium sagittatum, Imperata cylindrica, Isatis indigotica, Panax pseudoginseng, Salvia miltiorrhiza, Schisandra chinensis, Zizyphus jujuba</i>			

* Az itt tárgyalt terápiás területre vonatkozó bizonyítottsági szintek: 1 – csak fitokémiai adatok ismertek, 2 – in vitro, 3 – in vivo, 4 – humán klinikai vizsgálatok
 ** A feltüntetett számjelzés az irodalomban fellelhető legmagasabb vizsgáltsági szintet jelöli
Alkalmazott rövidítések: ↑: serkentés, ↓: gátlás, cc.: koncentráció, csv: csontvelő, ly: limfocita, ADCC: antigéndependens celluláris citotoxicitás, CTK: citokin, HPFC: hemolitikus plakk-képző sejt, IL: interleukin, INF: interferon, MF: makrofág, NK: természetes ölüsejt, RES: reticuloendothelialis rendszer, PS: poliszacharid, TNF: tumornekrózis-faktor

mosan aktiválják, így hatásuk komplex eredővel bír. Ezen eredmények nyomán pedig folyamatosan emelkedik az ilyen típusú izolált anyagok félszintetikus módosításaival és így a terápiás hasznosíthatóságra gyakorolt hatásokkal foglalkozó publikációk száma. Az eddigi klinikai vizsgálati eredmények alapján az onkoterápiás és antivirális kezelések adjuváns hatóanyagaként napjainkra már a nyugati klinikumban is egyre jobban elismert és használt ez az anyagcsoport.

ÖSSZEGZÉS

A jelenleg rendelkezésre álló, zömmel preklinikai ismeretek birtokában és az ezen a csoportba tartozó anyagok iránti folyamatosan növekvő igény tükrében a közeljövőben várható és szükséges az itt példaként említett kínai eredetű fajok és a belőlük nyerhető immunmoduláns hatású anyagok kiterjedtebb, kontrollált körülmények közötti humán klinikai vizsgálata. Ehhez viszonylag jelentős és gyors előrelépést jelentene a tekintélyes méretű, de

csak kínai nyelven hozzáférhető szakirodalom feldolgozása és a kutatások számára történő széles körű hozzáférés biztosítása. Az utóbbi bő évtizedben Európa és Kína között szorosabbra fűzött tudományos együttműködés biztosíthatja a megfelelő intézményes kereteket e folyamathoz. Így a jövőben jelentősen bővíülhet (hasonlóan a lentinán és a krestin esetéhez) a terápiába befogadott természetes eredetű és az immunológiai támadáspontot igénylő (tumorelleses, antivirális, autoimmun stb.) kezelések terén értékes hatóanyagcsoportot képviselő készítmények köre.

Borcsa Botond Lajos: Szegedi Tudományegyetem, Gyógyszerésztudományi Kar, Farmakognóziái Intézet, 6720 Szeged, Eötvös u. 6.

Megjegyzés: a táblázatos formában közölt összeállítás korántsem teljes és kimerítő, valamint bizonyos mértékig szükségképpen szubjektív is, hisz nem tartalmazza a kínai flórának az európaival való azon átfedéseit, amelyek e cikk tárgyához sorolhatók.