Kathó Ágnes

Aranylúd-díjat kaptak a ciszplatin rákellenes hatását felfedező tudósok

A politikusok körében fel-felvetődik, hogy felesleges az erőforrásokat az alapkutatásokra pazarolni, inkább a gyors haszonnal kecsegtető, alkalmazott kutatásokat kell támogatni. Ez a szemlélet tükröződik az Amerikai Egyesült Államok 2026-os költségvetési javaslatában is, melyben az ún. felfedező kutatásokra az előző évi összegnek csak kb. kétharmadát tervezik. Szerencsére, voltak/vannak más nézeteket vallók is: Jim Cooper, Tennessee állam egykori republikánus képviselője például néhány képviselőtársával együtt az alapkutatás fontosságát elismerő Aranylúd-díjat alapított [1]. Az erre való jelölés feltételeit egy korábbi, a kitüntetést részletesebben bemutató cikkemből [2] idézem: „A díjra a szövetségi állam által támogatott, már lezárt projektek közül azok jelölhetők, amelyek igen jelentős tudományos, technológiai áttörést vagy társadalmi hatást váltottak ki, de a támogatás folyósításának idején a) ilyesmire még nem lehetett számítani; b) szokatlannak, vagy elsőre nevetségesnek tűntek a célok, és az eredmények értéke is kérdéses volt. Emellett olyan felfedezésekre is fel lehet hívni a figyelmet, amelyek a támogatott kutatások »melléktermékeként« képződtek. Ezek olyan megfigyelések, amelyek távol álltak a kutatások eredeti fókuszától, de a kutatók felismerték a szándékuktól eltérő észlelet jelentőségét (serendipity).”

THE GOLDEN GOOSE AWARD

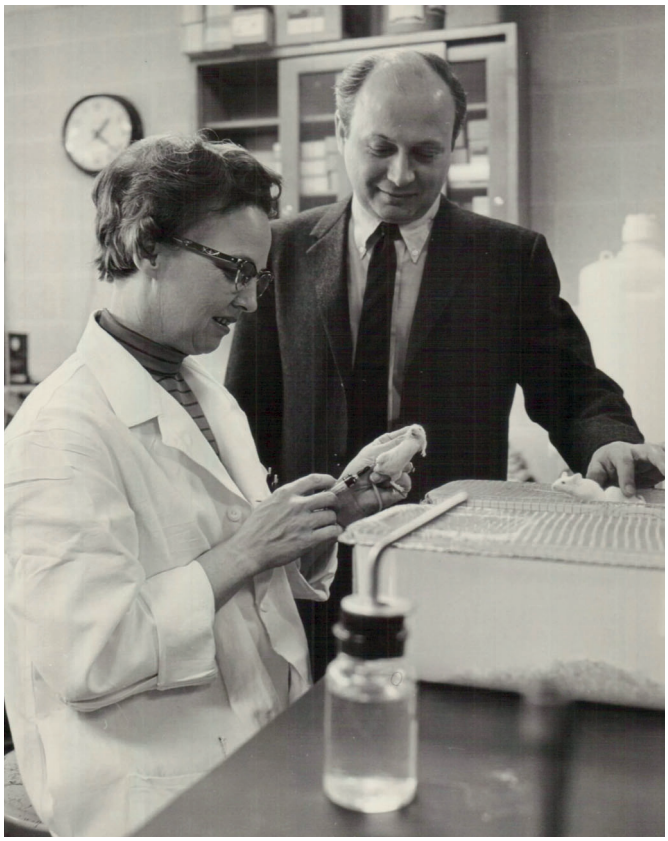
A 2025. szeptember 16-i díjátadón bemutattak egy néhány perces filmet egy 2016-ban Aranylúd-díjat elnyert munkáról, amelyre tökéletesen illik az idézet első mondatában leírt meghatározás. Sokan gúnyolták E. F. Knipling és R. C. Buschland pályázatát, melynek célja az amerikai rémálomként ismert parazita légy, a csavarféreg szerelmi életének tanulmányozása volt. A támogatásnak köszönhetően ki tudtak dolgozni egy nagyon furfangos módszert, amely alkalmas a – melegvérű állatokra nézve roppant veszélyes – kártevőnek a kiirtására. A légy szaporodásának gátlására azt eszelték ki, hogy amennyiben az őshonos légypopulációnál lényegesen nagyobb számú, besugárzással sterillé változtatott hímet bocsátanak szabadon, akkor a monogám természetű nőstények az egyetlen párzási tapasztalatukat meddő hímekre pazarolják. Az ún. „sterilizált rovar”- technika alkalmazásával az élősködő 1966-ra teljesen eltűnt az Egyesült Államokból, ami óriási jelentőségű volt, mert a 20. század közepén a légy által okozott betegség megtizedelte az ország szarvasmarha-állományát [3]. Sajnos, 2025 májusában ismét találtak fertőzött állatokat az országban, és augusztusban egy El Salvadorból visszatért emberben is kimutatták a húsevő légy lárváját.

Az idézet második részében szereplő „serendipity” bemutatására igen alkalmas az a folyamat, melynek eredményeként a 2025. évben díjazott kutatók, Barnett Rosenberg (1927–2009), Loretta L. Van Camp (1926–2006) és Thomas M. Krigas (1939–2023) felismerték a ciszplatin gyógyászati jelentőségét. A felfedezést elindító gondolat a Michigani Állami Egyetem Biofizikai Intézetében dolgozó Barnett Rosenberg fizikus fejében született meg az 1960-as évek legelején. Megfigyelte, hogy az osztódó emlőssejtek mikroszkopikus képe hasonlít a mágneses erővonalaknak azon mintázatához, amely akkor alakul ki, amikor vasreszelékekhez mágnesrudat közelítünk. Felötlött benne, hogy külső elektromágneses tér befolyásolhatja-e a sejtek osztódását, és ezért a sejtek viselkedését elektromos áram jelenlétében tervezte vizsgálni laboratóriumi technikusának, Loretta Van Campnak a segítségével [4].

A kísérleti berendezésük kipróbálásához (emlőssejtek helyett) *Escherichia coli* baktériumokat használtak. Az 1965-ben megjelent *Nature*-cikkükben a szerzők szerencsés választásnak írták le azt is, hogy a) a baktériumok számára olyan fehérjementes tápoldatot választottak, amelyben NH_4Cl szolgált N-forrásként; b) az áram bevezetésére Pt-elektródokat használtak (ezt a fémet ui. mind kémiai, mind biológiai szempontból inertnek gondolták) [5].

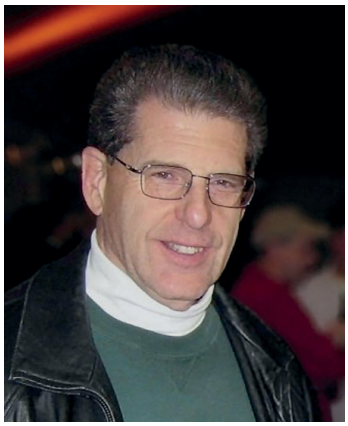
Meglepetésükre az áram hatására a kezdetben rúd alakú baktériumok hosszú, spagettiszerű formát vettek fel. A hosszirányú méretük akár 300-szorosra is megnőtt, de osztódásuk elhanyagolható volt. Ha ezeket a megváltozott méretű baktériumokat friss (áram hatásától mentes) tápoldatba helyezték, akkor elindult az osztódásuk. Ezért kezdetben azt gondolták, hogy az elektromos áram szabályozza ezt a folyamatot. Később azonban felmerült, hogy az észlelt jelenségeket egy olyan anyag okozza, amely elektrolízis révén alakul ki a tápoldatban. A részecske azo-

Aranyludak



Loretta Van Camp és Barnett Rosenberg

nosításában szerepe volt több végzős kémiaszakos hallgatónak, de elsősorban Thomas M. Krigasnak, aki részmunkaidőben Rosenberg laboratóriumában dolgozott.



Thomas M. Krigas egy későbbi felvételen

Hipotézisük ellenőrzésére folyamatos áramlású, baktériumok tenyésztésére alkalmas edényeket kapcsoltak össze, és azokba azonos minőségű, mennyiségű tápoldatot adtak. Az elsőben Pt-elektródákat helyeztek el, míg a másodikba kerültek a baktériumok. Úgy vélték, hogy amennyiben az áram hatására az első edényben kialakul a feltételezett részecske (és elég hosszú az élettartama), akkor megjelenik az összekapcsolt másik edényben is. Az utóbbiban a baktériumok sajátos megnyúlása valóban bekövetkezett, de csak abban az esetben, ha folyamatosan oxigént (nitrogén- vagy héliumgáz nem volt alkalmas) is átbuborékoltattak a rendszeren.

Arra gyanakodtak, hogy az elektrolízis során a tápoldatban valamilyen oxidálószer képződik. Ehhez az adott alapot, hogy az első edényben elhelyezett tápoldat jód-keményítő tesztje kezdetben negatív volt, de az elektrolízist követően már pozitív eredményt kaptak. Az általuk használt „C típusú” tápoldat sokféle Cl-, N- és S-tartalmú vegyületet tartalmazott, amelyekből számos oxid képződhet. Ezek kimutatásával is próbálkoztak, illetve egyes oxidokat a baktériumok tápoldatába is bejuttatták, de ilyekor nem észlelték az élőlények sajátos megnyúlását.

Végül arra jutottak, hogy az elektród mégsem inert, hanem a platina kis része elektrolízis révén beoldódik a tápoldatba (max. 10 ppm Pt-t észleltek a kísérleti körülményeik között). $[PtCl_6]^{2-}$-ionokat sikerült kimutatniuk, és ezért olyan tenyészeteket is vizsgáltak, melyek tápoldatához (áram bevezetése helyett) 10 ppm $(NH_4)_2[PtCl_6]$-t adtak. Kezdetben a baktériumok növekedési üteme lassult, de Loretta Van Camp megfigyelte, hogy a Pt-sót tartalmazó tápoldatok néhány nap múlva nagyon aktívak lettek a sajátos, hosszirányú növekedés kiváltásában. Különösen akkor volt ez jellemző, ha a tápoldatokat nem óvták a fény hatásától. Mindebből arra következtettek, hogy a $[PtCl_6]^{2-}$ csak prekurzor, és fény hatására átalakul a növekedést elősegítő és osztódást gátló származékká.

Különféle spektroszkópiai módszerekkel kimutatták, hogy a $[PtCl_6]^{2-}$ és a tápoldat ammóniumionja közötti reakcióban ligandumcsere játszódik le. A képződő $[PtCl_5(NH_3)]^-$-ionnak azonban nem volt érdemleges növekedést serkentő, illetve osztódást gátló hatása, de fény jelenlétében semleges vegyületté alakult. A $[PtCl_4(NH_3)_2]$ *transz*-, illetve *cisz*-izomerjét egyaránt kipróbálták a tenyészetekben, de csak az utóbbi esetén észlelték a sejtek spagettiszerű megnyúlását, valamint osztódásuk gátlását [5]. Feltételezték azt is, hogy a Pt(IV)-tartalmú izomerek kismértékben redukálódnak, ezért a $[PtCl_2(NH_3)_2]$ *transz*- és *cisz*-izomerjét is tesztelték, de ismét csak a *cisz*-változat esetén tapasztalták a sejtosztódás gátlását [6].

A – ma már legtöbbször ciszplatinként emlegetett – *cisz*-$[PtCl_2(NH_3)_2]$-t 1845-ben fedezte fel Michel Peyrone, amikor megismételte a $[Pt(NH_3)_4][PtCl_4]$ előállítására vonatkozó receptet. A $PtCl_2$ savas oldatához feleslegben adott ammóniát, de a kívánt zöld célvegyület mellett egy sárga színűt is észlelt. Eredményeinek értelmezése fejtörést okozott neki, hiszen mindkét termék ugyanazokat az elemeket tartalmazta, és az elemek aránya is egyező volt [7]. A rejtélyek megfejtéséhez Alfred Werner 50 évvel később végzett kísérletei, elméletei járultak hozzá, melyek tisztázták a Pt(IV)-, valamint Pt(II)-tartalmú komplexek szerkezetének különbözőségeit. Ő igazolta azt is, hogy a síknégyzetes $[PtCl_2(NH_3)_2]$ geometriai izomerei közül a fehér színű a *transz*-, míg a sárga a *cisz*-változat [8].

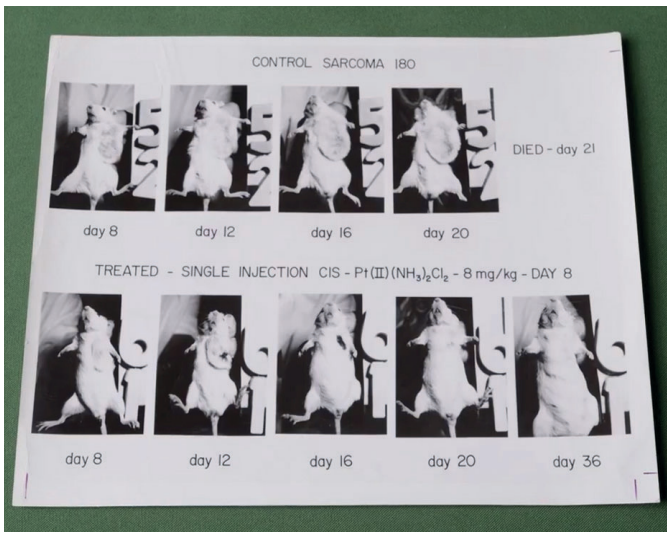
A transzplatin viszonylag egyszerűen előállítható: a $K_2[PtCl_4]$ és a feleslegben alkalmazott ammónia vizes oldatában $[Pt(NH_3)_4]Cl_2$ keletkezik. Az oldószer egy részének elpárologtatása után HCl-t adva az oldathoz *transz*-$[PtCl_2(NH_3)_2]$ csapadék képződik. A szelektivitás alapja az, hogy a kloridionnak az ammóniáénál nagyobb a transz-hatása. Ennek következtében az elsődlegesen képződő $[PtCl(NH_3)_3]^+$ köztitermékben a kloridionnal szemközti NH_3 a leglabilisabb, ezért ez a ligandum cserélődik halogenidre.

A ciszplatin szelektív előállításának első lépésében a $K_2[PtCl_4]$-t KI vizes oldatával $K_2[PtI_4]$ vegyületté alakítják. Ebből ammónium-hidroxid hatására – a kloridénál erősebb transz-hatású jodid révén – *cisz*-$[PtI_2(NH_3)_2]$ képződik. A csapadékot $AgNO_3$ vizes oldatával kezelik, és az AgI eltávolítása után kapott szűrlet *cisz*-$[Pt(H_2O)_2(NH_3)_2]^{2+}$-ionjaihoz KCl-t adva jutnak el a sárga színű végtermékhez [9].

Míg a *cisz*-$[PtI_2(NH_3)_2]$ halogenidjeinek cseréje csak Ag^+ közvetítésével megy végbe, addig a ciszplatin vizes oldatában a Cl^- távozása spontán is lejátszódhat. Szerencsére, a vér viszonylag nagy Cl^--koncentrációja (kb. 100 mM) miatt a halogenid vízmolekulára való cseréje gátolt, azaz az intravénásan, sóoldatban beadott gyógyszer egy része változatlan formában közelíti meg a daganatos sejteket. Ezek belsejében azonban a Cl^- koncentrációja kisebb, mint a vérben (4–20 mM), ezért a ciszplatin akválódása

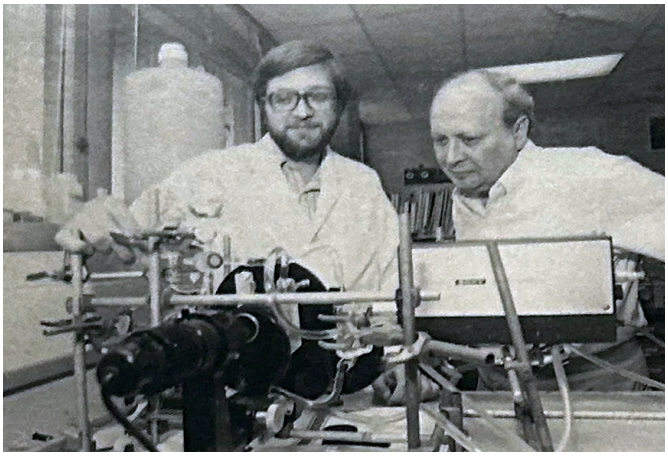
lejátszódhat. A kialakuló *cisz*-$[PtCl(H_2O)(NH_3)_2]^+$- és *cisz*-$[Pt(H_2O)_2(NH_3)_2]^{2+}$-ionok a sejtplazma nukleofil csoportjaival, például a proteinek SH^--csoportjaival vagy a nukleinsavak N-donoratomjaival reagálnak. In vitro kísérletek bizonyították, hogy a nukleobázisok közül a guanin imidazolgyűrűjének 7-pozíciója a legnépszerűbb, majd az adenin N7-csoportja következik, és legkevésbé gyakori kötőhely a citozin vagy a timin bármely N-je. A *cisz*-$[PtCl(H_2O)(NH_3)_2]^+$-ionokkal csak monoadduktumok képződnek, de amennyiben azokból is távozik a halogenid, akkor intra- vagy interszálas keresztkötések is kialakulhatnak. Ezek a változások akadályozzák a DNS replikációját, és ez a sejtek osztódásának gátlásához vezet [10].

A kémiai kitérő után térjünk vissza a biológiai kísérletekhez! A szerzők már az 1965-ös *Nature*-ben megjelent cikkükben felvetik, hogy vajon mennyire általános a vizsgált Pt-komplexek sejtosztódást gátló hatása. Leginkább az érdekelte őket, hogy érvényesül-e ez a hatás a daganatos sejtek esetén is. A gondolatot tett követte, és szarkómás egerek véráramába juttatták be mind a $[PtCl_4(NH_3)_2]$, mind a $[PtCl_2(NH_3)_2]$ *cisz*-izomerjeit. Ez igen eretnek cselekedet volt, hiszen a nehézfémek mindegyikét erős méregnek tekintették. Rosenbergék azonban megtalálták azt a dózist, amit még elviseltek a szarkómás egerek, és daganataik is pozitívan reagáltak: összezsugorodtak. Az egerek fél évvel később is egészségesek voltak, azaz a Pt-komplexek elpusztították a rákos sejtjeiket.



Kezelt és kontrollegerek

Mindkét *cisz*-konfigurációjú Pt-komplexet elküldték a Nemzeti Rákkutató Intézetbe (NCI), ahol (különböző karcinogének által kiváltott) leukémiás egereket kezeltek velük. A Kemoterápiás Program keretében végzett kutatások különösen a Pt(II)-komplexszel igen jó eredményekhez vezettek, ezért 1972-ben a ciszplatinnal elkezdődhettek a klinikai vizsgálatok. Előrehaladott hererákos betegek kemoterápiás kezelése olyan sikeres volt, hogy más típusú daganatoknál is vizsgálták az új gyógyszer hatékonyságát. Az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hatóság (FDA) 1978-ban nemcsak az előrehaladott hererák-, de petefészek- és hólyagrák gyógyítására is engedélyezte a ciszplatin alkalmazását. Sajnos, a betegek gyakran súlyos mellékhatásoktól (pl. zsibbadás, hányás, hallás- és vesekárosodás) szenvednek; ezeket a tüneteket részben kombinált kezelésekkel próbálják csökkenteni, részben kifejlesztették a ciszplatin különböző, kevésbé mérgező módosulatait (pl. karboplatin, oxaliplatin, szatraplatin) [11]. Ez a munka jelenleg is nagy erőkkel folyik, mert többféle probléma (pl. toxicitás által



Barnett Rosenberg egyik PhD-hallgatójával
(fotók: https://www.goldengooseaward.org/01awardees/cisplatin)

korlátozott dózis, rezisztencia, elégtelen hatékonyság bizonyos daganatok irányában) vár még megoldásra.

Rosenberg munkássága jó példa arra, hogy egy más területről érkező szakember – eltérő szemlélete révén – akár gyökeresen új irányokat adhat a kutatásoknak. Természetesen a kísérletek az elképzelttől távoli eredményekhez is vezethetnek, amelyek akár az eredetileg reméltnél sokkal érdekesebbek és hasznosabbak is lehetnek. Ennek felismerésétől kezdve azonban még igen hosszú, zsákutcákkal teli út vár a kutatóra, akinek rengeteg elszántsággal, kitartással kell dolgoznia. Emellett meg kell győznie az új irány megalapozottságáról nemcsak a pénzt biztosító szervezeteket, de a társtudományok művelőit is, akiknek segítsége elengedhetetlen a sikerhez.

A tudományos munka értékének megítélésére többféle mutatót próbáltak/próbálnak bevezetni, de egyértelmű a jelzés akkor, ha az új ismereteket a társadalom is hasznosítani tudja. A rákkezelést alapjaiban átalakító ciszplatin érdemeit senki sem vitatja, hiszen segítségével nagyon sok ember épült már fel a betegségből. Különösen sokat jelentett ez a szer a 18–35 éves hererákos fiatalembereknek, akiknek a túlélési esélye 10%-ról 90%-ra nőtt.

Nem nyilvános, hogy az Aranylúd-díjra jelölt, a feltételeknek megfelelő kutatások közül milyen szempontok alapján hirdetnek győztest. A ciszplatin kiválasztásában talán az is szerepet kaphatott, hogy a bevezetőben említett kutatásfinanszírozási politika ellen egy igazán „ütős” eredménnyel szerettek volna érvelni. Elképzelhető azonban az is, hogy a kerek évfordulóra akarták felhívni a figyelmet: 60 éve jelent meg a *Nature* folyóiratban az a cikk [5], amelyben először számoltak be a Pt(II)-vegyület sejtosztódást gátló hatásáról.

Sajnos, a szerzők már nem vehették át az Aranylúd-szobrokat. Tudományos örökségük azonban velünk maradt, és reményt, esélyt ad a rákban szenvedők millióinak.

IRODALOM
[1] https://www.goldengooseaward.org
[2] Kathó Á., Magyar Kémikusok Lapja (2023) 78, 330.
[3] https://www.goldengooseaward.org/01awardees/screwworms
[4] Ghosh S., Bioorg. Chem. (2019) 88, 102925.
[5] Rosenberg B., Van Camp L., Krigas T., Nature (1965) 205, 698.
[6] Rosenberg B., Van Camp L., Grimley E. B., Thomson A. J., J. Biol. Chem. (1967) 242, 1347.
[7] Kauffman G. B., Petinelli R., Doldi S., Hall M. D., Platinum Metals Rev. (2010) 54, 250.
[8] Barry N. P. R., Sadler P. J., Pure Appl. Chem. (2014) 86, 1897.
[9] Dhara S.C., Indian J. Chem., 8 (1970) 193-194
[10] Lippard S. J., Science (1982) 218, 1075.
[11] Muggia F. M., Bonetti A., Hoeschele J. D., Rosencweig M., Howell S. B., J. Clin. Oncol. (2015) 33, 4219.