

Taxola: naturaren bi aurpegiak adibide

Jose Javier Gracenea Zapirain*

J. Terés



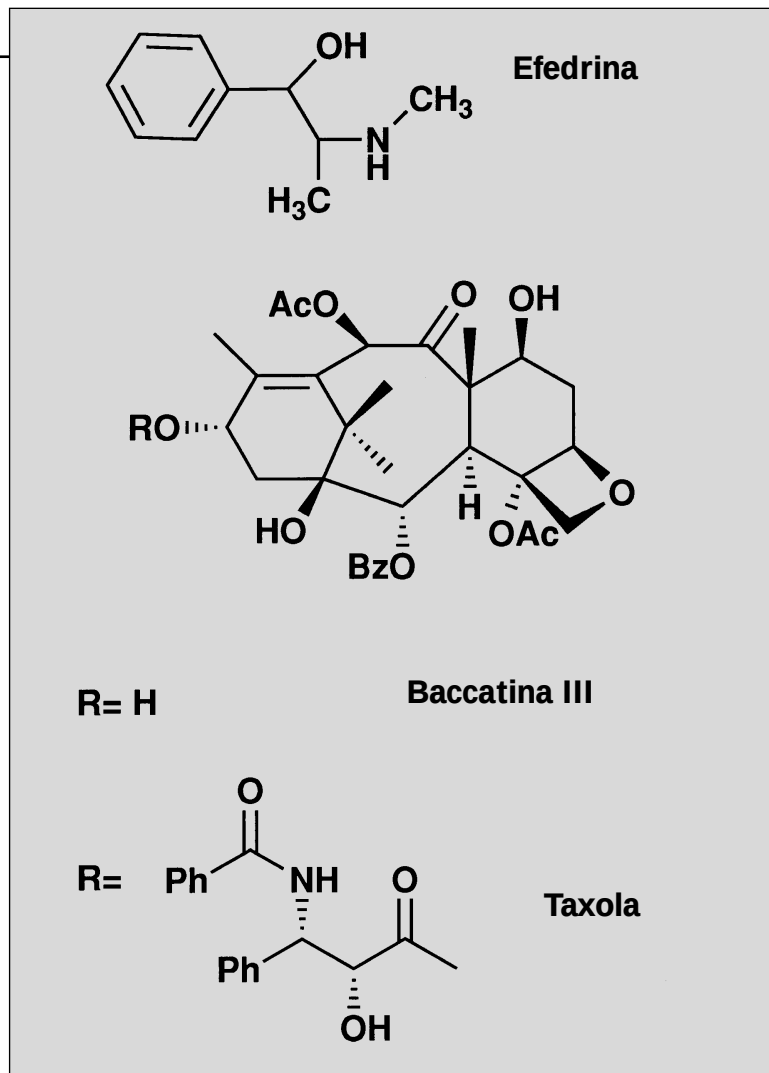
1971. urteaz gero ezaguna den minbiziaren sendagai honetan itxaropen handia dago. Haginetik lortu arren, sintesi kimikoari esker merkatuan aurki eduki ahal izango dugu. Iaz bi kimikari estatubatuarrek lortu zuten lehen aldiz kimikoki sintetizatzea.

Heriotzaren eta biziaren oinarriek batzuetan iturri bera dutela esatea ez da beti burutazio hutsa. Aztergai dugun kasuan, lehenak, Gipuzkoako armarrarian agertzen den hagina, *taxus baccata*, deitutako zuhaitzean gauzatzen dira, eta bigarrenak zuhaitz berberarengandik lortu daitekeen **taxol**

(1. irudia) izeneko substantzian. Errealitate berberaren bi aurpegi erabat desberdin dira. Haginaren ale bakan batzuk geratzen dira gure mendietan, gehienak lorategietan apaingarri bezala daudelarik. Hazteko, itzalpe hotz eta menditsuak aukeratzeko dituen zuhaitz honek, hogeimetroko altuera edukitzeko eta

mila urtetik gora bizitzeko ahalmena du. Bere gaztaroan azal gorrixka du, nahiz eta gero ilunagoa bihurtu. Hostoak, puntadunak eta berdeak, ilarak osatuz egoten dira. Beste landare dioikoen kasuan bezala, zuhaitz arrak eta emeak aurki ditzakegu, azken hauen fruituak arilo gorri eta distiratsu batez inguratuta daudelarik. Zura, erretxina gabekoa eta oso gogorra, bai zurgintzan eta bai arozintzan betidanik estimatua izan da, eta estimazio hori izango litzateke Euskal Herrian hagin bakar batzuk geratzearren arrazoi nagusia.

Fruituak inguratzen dituen arilotan **efedrina** (1. irudia) deituriko substantzia narkotikoa dagoen bitartean, zuhaitzaren gainerakoan **taxina** deituriko alkaloidenahaste pozoitsuaren kantitate ezberdinak daude. Azken hau irensteak bihotz-birikak geldiarazita hil egin dezake. Bi substantzia kimiko hauek zuhaitz honen inguruan sortutako mitologiaren eragile dira. Haginaren alde mitologikoa, *taxus*, bere izen taxonomikoan somatzen hasten da. *Taxos* edo *taxis* (ilara) hitzetik, hostoen kokaera dela eta, izena hartu du. Haginak, bere pozoia zela medio, substantzia *toxiko*-ei, hasieran *taxiko* zirenei, izena eman zien. Esan beharra dago Italian "heriotzaren zuhaitza" izenez ezagutzen dela. Erromatarren eta euskaldunen arteko gerratez ezagutzen diren kontaktuzunetan hagina ere agertzen da. Diotenez, euskaldunek bere geizien puntak haginaren pozoiz igurtzitzen zituzten erromatarren aurkako erasoaldietan. Halaber, pozoia edaten omen zuten erromatarren eskuetara erori baino lehen, beren burua hilez. Edota erromatarrek hauek gurtzean ipintzen zituztenean ariloak janez mina gaintzen omen zuten, hiltzen ari ziren bitartean abestuz eta erromatarrek irainduz, hauek beldurrez eta aho zabalik begiratzen zituztelarik.



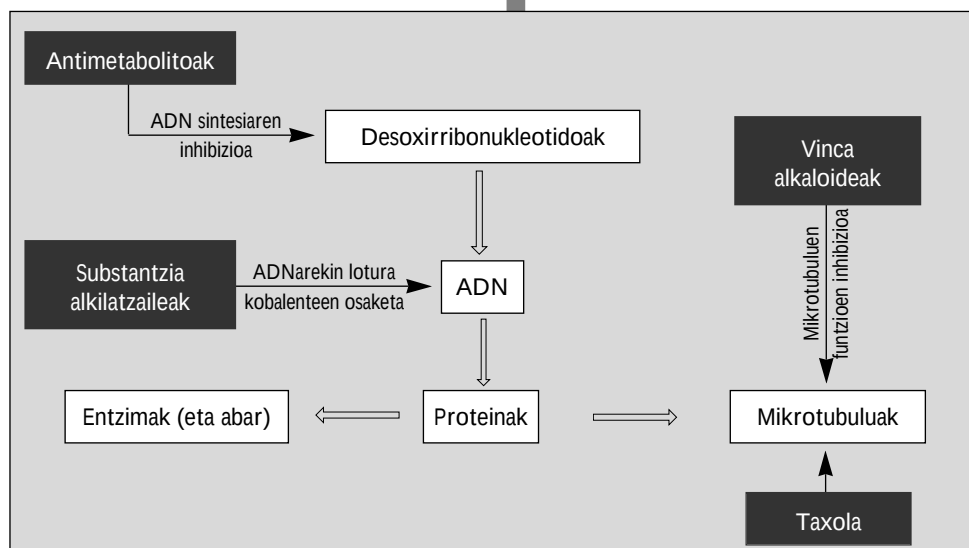
1. irudia. Taxola eta Baccatina III.

Bai artzaiak eta bai baserritarrak, haginaren hostoak eta fruituak animaliek jan ez zitzaizten, zuhaitz hau ahalik eta urrunen edukitzen saiatu dira. Ikusten dugunez, zuhaitz hau heriotzarekin lotuta egon da 1960.eko hamarkada arte. Hamarkada honen hasieran Estatu Batuetako Minbiziaren Aurkako Institutua delakoak zenbait motatako landareetatik ateratako substantziak jasoz aurkikuntza azpimarragarria egin zuen: Pazifikoko Haginaren, *Taxus brevifolia*-ren, azaletik ateratako erauzkin gordinak leuzemiaren garapeneren errudun diren zelula minbizidunen eta zenbait tumoreren aurkako aktibitatea erakutsi zuen. Ondorioz, 1971. urtean Wall eta bere ikerlari-taldeak, aipaturiko konposatu-nahaste

gordinetik konposatu aktibo den taxola isolatu zuten, X izpizko analisi baten laguntzaz bere egitura kimikoa erabat finkatuz¹. Gaur egun arte egindako ikerketek taxola zein berezia den erakutsi digute. 1960.etik 1981.era bitartean 35.000 landaretik aztertu diren 100.000 substantzietan taxola da aurkitutako guztie-

tan aktiboena. Konposatu zitotoxikoek zelulak errepikatzea geldiarazi egiten dute. Minbiziaren ezaugarri nagusietariko bat zelulak kontrolik gabe ugaltzea dela kontutan hartuta, gaixotasun honi aurka egiteko oso modu egokitzat jotzen da honako hau. Ezaugarri hau duten zenbait konposatu daude, mota bakoitzak eragin, une eta modu ezberdinak dituelarik (2. irudia). Hautan, *Vinca* landareetatik lortutako alkaloideak eta taxola dira mikrotubulueta eragiten dutenak. Mikrotubuluak α eta β tubulinak osatutako heterodimeroen katez osatuak daude, katea hauek guanosin-5'-trifosfato (GTP)-aren laguntzaz gertatutako polimerizazioaz osatzen direlarik. Bere eginkizunetako bat, mitosian bikoiztutako kromosomen banaketa bideratzeko derrigorrezkoa den ardatz akromatikoa osatzea da, zelula batetik sortutako bi zelulek ADN berdina eduki dezaten. *Vinca* alkaloideek heterodimeroen polimerizazioa inhibitzen duten bitartean, taxolak GTParen laguntzarik gabeko polimerizazioa gerta dadin lortzen du, ondorio gisa mikrotubuluak kate sorta ez-normalak osatzen dituz-

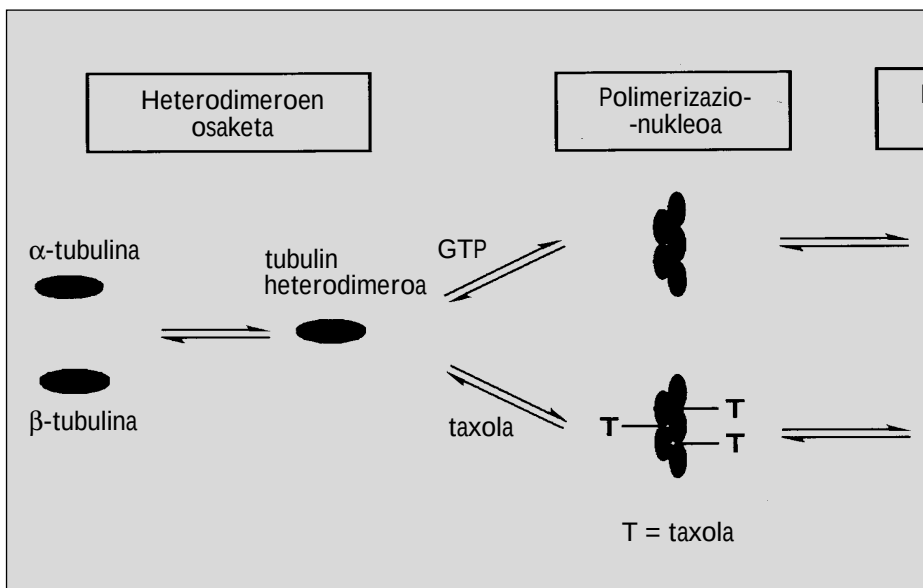
2. irudia. Zenbait substantzia zitotoxikoren eraginguneak eta erak.



telarik. Hau dela eta, ardatz akromatikoak ez da behar bezala osatzen eta zelula minbizidunen mitosis profase deituriko pausoan geratzen da (3. irudia).

Taxola hain interesgarri bihurtu duen mekanismo honen bidez leuzemia, obario, birika, bular eta melanomako minbizien aurkako oso aktibitate zitotoxiko sendoa lor daiteke. Azken urte hauetan ehundaka gaixorekin egindako saiakuntzen arabera minbizi asko sendatu egiten dira. Baina minbi-ziaren aurkako hain eragin mirari-tsua duen taxola, ez dago sendagaien merkatuan oraindik. Honen zergatia ulertzeko bi arrazoi daude: alde batetik, substantzia hau lortzeko arazoak egotea. Esate baterako, kilogramo bat taxol lortzeko 3.000 zuhaitz ebaki beharko lirateke eta ondoren oso erauzketa konplexuak egin. Bestalde, taxola hidrofoboa izanik zuzenean irenstea desegokia denez, eroale gisa erabiltzen diren substantzia laguntzaileak ematen dituzten hipersentsibilizazio-erreakzioak izaten dira. Azken arazo hau konpondu beharrak saiakuntza klinikoak bost urtez atzeratu ditu.

Taxola haginaren enborretik zuzenean lortzeko kalte ekologiko izugarria suposatzen du. Baina, zorionez, arazo honi aurre egiteko badago bide bat: sintesi kimikoa. Sintesiak, jendea sendatzeko behar den taxola horni dezake, eta haginak botatzea saihestu. Beraz, bide honek bi arazoak batera konpontzen ditu. Kimikariek zein biokimikariek taxolaren egitura ezagutu bezain laster, bere sintesiari ekin zioten. Lan erraldoi honetan jarraitutako bide desberdinak 4. irudian laburbildu dira. Lehenik zelulen kultiboen bitartez lortutako sintesiak aipatzea merezi du. Bide honen funtsa taxola sintetizatzen duten zelulak aurkitzea da. Hauek *in vitro* kultibatu egiten dira, ekoizten duten taxola jaso egiten delarik. Bide honetan lan egiten duten zenbait



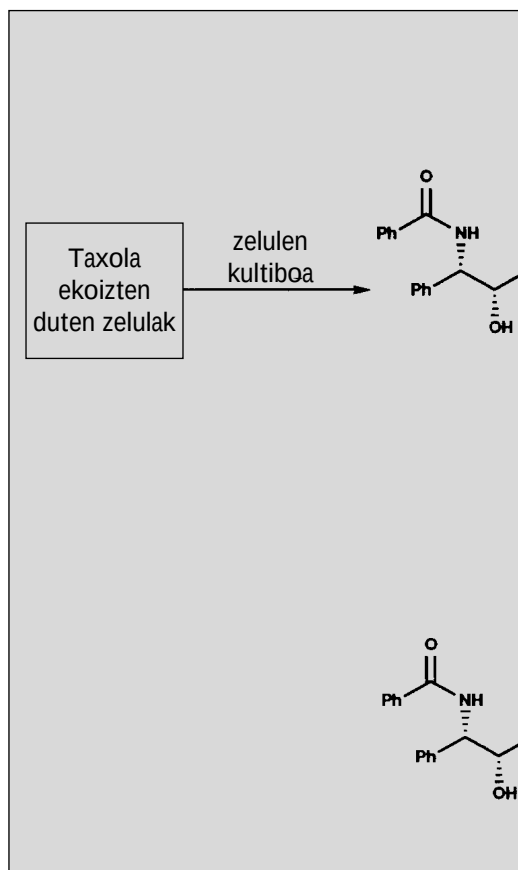
3. irudia. Taxolaren eragiteko modua.

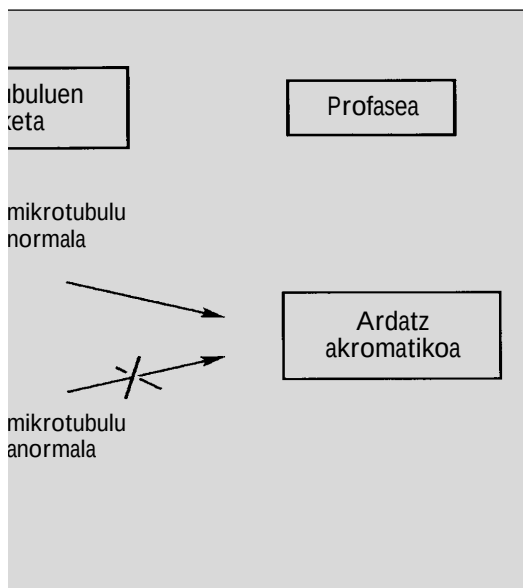
industriak oso emaitza onak lortu dituzte *taxus brevifolia*-tik ateratako zelulak kultibatuta.

Hala ere, gaur arte dagoen biderik errentagarriena erdisintesiarena da, alegia, molekula osoaren zati bat landareetatik zuzenean erauztea eta beste zatia sintesi kimikoaren bidez lortzea. Gure kasuan lotu beharko liratekeen bi zatia, haginaren, *taxus baccata*-ren, hostoetatik zuzenean erauz daitezkeen **baccatina III** (1. irudia) eta kimikoki sintetiza daitezkeen fenilisoserinaren deribatu bat izango lirateke. Kasu honetan, haginaren enborretik ateratzen den taxolarena bera baino erauzketa errazagoa izateaz gain, etekina ere askoz hobea da (kilogramo bat baccatina III lortzeko 3.000 kilogramo hosto behar da, eta gainera hostoak urtero berritzen direnez, etengabe errepika daiteke). Esan beharra dago fenilisoserinaren sintesiari buruz metodo ugari aurki daitekeela, hauetako bat 1990. urtean Donostiako Kimika Fakultateko Kimika Organikoko Departamentuan gauzatu zelarik². Lan hau gaur egun taxola sintetiza-

tzeko dagoen metodologia egokienaren hasiera izan zen.

Benetan azpimarragarriak dira, bestalde, urte hauetan taxolaren erabateko sintesi kimikoa lortzeko egin diren lanak. Sintesi honen historia luzearen azken atala 1994. urtean iritsi zaigu; R. A. Holton eta K. C. Nicolaou esta-





tubatuarrek gidatutako bi ikerlari-taldeek taxolaren sintesi osoa lortu baitute bi bide ezberdini jarraituz. Holtonek, Kanforretik (3) abiatuz eta sintesi iteratiboa erabiliz, baccatina IIIa lortu du³. Nicolaou ordea, (4) eta (5) konposatuekin sintesi konbergentea eginez, konposatu berdinerira iritsi

da⁴. Esan beharra dago bi sintesi hauek laborategi-mailan egokiak baldin badira ere, prozesua produkzio-mailaraino zabaltzeko, erabilitako metodologiaren sinplifikazio handia lortu behar dela oraindik. Horrek ordea, ez die meriturik kentzen, ez Holton eta ez Nicolaou-ri; produktu naturalen sintesi kimikoan sintesi honek oso aurrerakuntza garrantzitsua eragin baitu. Momentu honetan ikertzaileak taxolaren antzeko diren konposatuak lortzen saiatzen ari dira, zeintzuek taxolaren aktibitatea mantenduz edo hobetuz gain, agian honek dituen mugak gaindi baititzaketen, hala nola lehen adierazitako hidrofobotasun hori.

Kasu honek Natura zein berezia den erakusten digu, pozoia eta sendagaia zuhaitz berebanean agertzen direlako. Taxolaren historiak, Naturaren konplexutasuna erakusten digu ederki asko: zuhaitz bakar batek, haginak, antzinako pozoia eta gaur egungo

sendagaia eskaintzen dizkigu. Gizaikiaren jakinduriak bakarrik bereiztu ahal izango ditu, bere kalterako ala osasunerako.

Aurki taxola merkatura sendagisa aterako da, eta berarengan dauden itxaropen guztiak bete daitezela espero dezagun.

Eskertza: Jesus Mari Aizpurua eta Iñaki Ganboa irakasleak eskertu nahi nituzke artikulu hau idazteko eman dizkidaten erraztasun eta adorea. Regina, Txema eta Mikel ulergaitzak ziren adierazpenak ulergarri bihurtzeagatik. Eta azkenik Jon Andoni Arozena eskertu nahi nuke, lortutako bibliografia guztiagatik.

* Kimikaria.

Gehiago jakin nahi baduzu:

- ¹M. E. Wall, M. C. Wani, H. L. Taylor, P. Coggon, A. T. McPhail. *J. Am. Chem. Soc.*, 1971, **93**, 2325.
- ²C. Palomo, A. Arrieta, F. P. Cossio, J. M. Aizpurua, A. Mielgo, N. Aurrekoetxea, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 6429.
- ³R. A. Holton eta kolaboratzaileak, *J. Am. Chem. Soc.*, 1994, **116**, 1599.
- ⁴K. C. Nicolau eta kolaboratzaileak, *Nature*, 1994, **367**, 630.

