

# Taxane

## -Beispiel Paclitaxel-

Deborah Lingweiler, SS 16

### Gliederung

1	Taxane .....	2
2	Entdeckung .....	2
3	Wirkungsweise .....	3
3.1	Ablauf der Mitose.....	3
3.2	Wirkung und Neben-Wirkungen von Paclitaxel .....	3
4	Struktur von Paclitaxel.....	4
5	Biosynthese.....	4

**Einstieg 1:** Krebs und ein Heilmittel gegen die gefährliche Krankheit sind schon lange ein aktuelles Thema. Die Entdeckung des Paclitaxels und damit auch der Taxane stellt damit einen wichtigen Schritt in der Krebs-Forschung dar. Da für ein winziges bisschen Wirkstoff riesige Mengen an Eiben benötigt werden [3], wurden unzählige dieser Bäume gefällt. Jedoch wurde nach der Entdeckung dieses Zytostatikums die Pazifische Eibe, aus welcher das Taxan extrahiert wurde, durch das „Abernten“ so selten, dass diese heute unter Naturschutz und damit zur Extraktion des Wirkstoffes nicht mehr zur Verfügung steht.

**Problem:** Finden eines Weges, wie man Taxus schützt und dennoch Kranken helfen kann.

**Einstieg 2:** Die freiwillige oder unfreiwillige Einnahme von Gift-Pflanzen kann von harmloser Übelkeit bis hin zum Tode führen! In Abbildung sind solche Gift-Pflanzen abgebildet.

Die Einnahme der Beeren von der Tollkirsche ruft Halluzinationen, Tobsucht und Schüttel-Krämpfe hervor, Grund ist hierbei das enthaltene Atropin. Bei der Herbstzeitlosen sind es v. a. die Samen, die bei der Einnahme Übelkeit verursachen. Ab einer Menge von ca. 20 – 40 g des in den Samen enthaltenen Wirkstoffs Colchizin tritt der Tod durch zentrale Atem-Lähmung ein. Die Einnahme von rotem Fingerhut führt zu Herzrhythmus-Störungen durch den Wirkstoff Digitoxin. Eiben-Gewächse lösen bei Einnahme Bewusstseins-Störungen, Kreislauf-Kollaps und Atem-Lähmung aus. Grund hierfür sind die enthaltenen Taxane.

**Giftpflanzen:** tödliche Gefahr oder Lebensretter?



Abb. 1: roter Fingerhut [1]



Abb. 2: pazifische Eibe [2]

*Diese beiden Pflanzen sind giftig bis sehr giftig, jedoch haben deren Wirkstoffe bei der Einnahme einer bestimmten Dosis auch eine heilende Wirkung. So wird der Fingerhut zur Therapie von Herz-Insuffizienz verwendet. Die Eiben-Gewächse werden sogar zur Behandlung von Krebs eingesetzt. Deren Wirkstoffe, die Taxane, sollen nun in Hinblick auf ihre Struktur und Bedeutung näher betrachtet werden.*

## 1 Taxane

Es handelt sich hierbei um eine Gruppe von Diterpenen, welche aus Eiben-Extrakten isoliert werden können. Als natürlich vorkommende Zytostatika stellen sie eine der wichtigsten antineoplastischen Chemo-Therapeutika dar. Das in der Medizin verwendete Taxol und davon abgeleitete Derivate sind in Deutschland erst seit Anfang 1996 zugelassen, gehören jedoch mittlerweile bei bestimmten Krebs-Erkrankungen zur Standard-Therapie [8].

## 2 Entdeckung

In den 60er Jahren initiierte das National Cancer Institute (NCI) in Zusammenarbeit mit dem US Department of Agriculture ein Programm, in dem 35.000 Pflanzen auf mögliche antineoplastische Wirkstoffe untersucht wurden. Der Botaniker Arthur Barclay testete Proben der pazifischen Eibe (*Taxus brevifolia*).

Hierbei wiesen Extrakte der Eiben-Rinde eine zytotoxische Aktivität gegen Leukämie-Zellen und eine Vielzahl von Tumoren auf. Im Jahre 1971 wurde schließlich die antineoplastische Verbindung des Eiben-Extraktes isoliert und Paclitaxel genannt. Als erster Stoff aus der Gruppe der Taxane wurde Paclitaxel 1983 einer klinischen Prüfung hinsichtlich der Einsetzbarkeit in der Krebs-Therapie beim Menschen unterzogen. Die Erst-Zulassung in Deutschland erfolgte 10 Jahre später unter dem Handelsnamen Taxol, welches zur Therapie des Ovarial-Karzinoms eingesetzt wurde. Auf der Suche nach weiteren Taxanen wurde in den Nadeln der europäischen Eibe (*Taxus baccata*) Docetaxel entdeckt, welches im Oktober 1995 unter dem Handelsnamen Taxotere EU-weit zugelassen wurde. Einsatz fand es in der Therapie des Mamma-Karzinoms. Insgesamt konnten in Nadeln von elf *Taxus*-Arten weitere Inhaltsstoffe bestimmt werden.

## 3 Wirkungsweise

### 3.1 Ablauf der Mitose

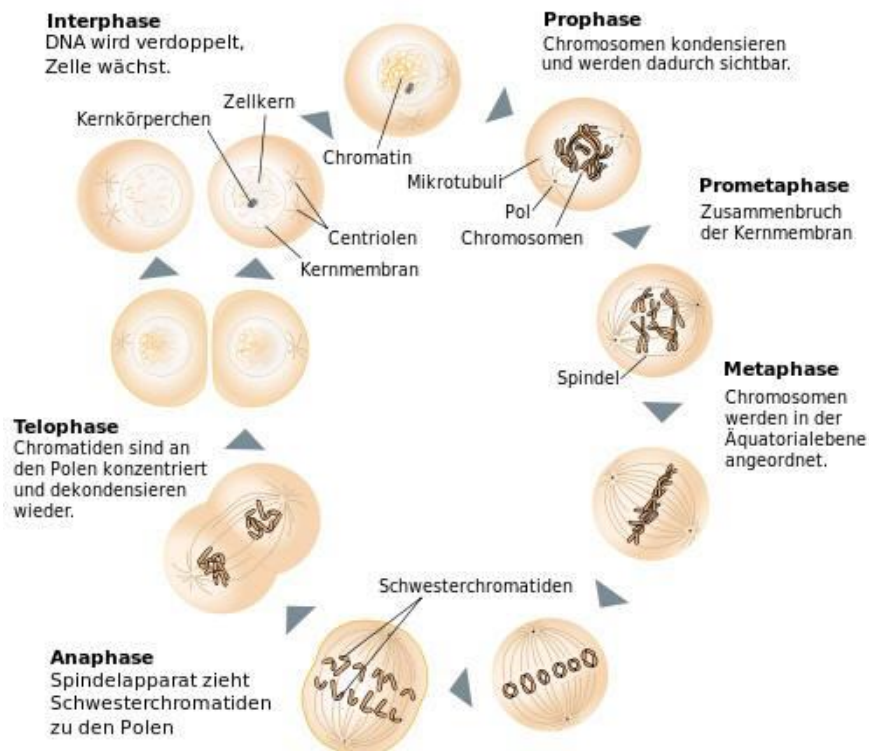


Abb. 3: Schematischer Ablauf der Mitose [4]

Während der **Interphase** wird das Erb-Material (also die DNA), verdoppelt. Außerdem wird die Menge des Zytoplasmas verdoppelt. Erst dann kann sich die Zelle teilen.

Auf die Interphase folgt die sogenannte **Prophase**. Nun kondensieren die Chromosomen, indem die DNA-Fäden aufspiralisiert werden. Erst dadurch werden die Chromosomen unter dem Licht-Mikroskop sichtbar. Diese ordnen sich während der folgenden **Meta-phase** in der Äquatorial-Ebene der Zelle an. Außerdem werden die **Mitosespindeln** ausgebildet, welche an die Chromosomen andocken.

In der **Anaphase** verkürzen sich die Mitosespindeln, wodurch die Chromosomen gleichmäßig auf zwei Zellen verteilt werden. Anschließend dekondensieren sich die Chromosomen und eine Zell-Wand wird zwischen den beiden Tochter-Zellen gebildet. Dies passiert in der sogenannten **Telophase**.

### 3.2 Wirkung und Neben-Wirkungen von Paclitaxel

Während der Mitose ist es sehr wichtig, dass die Mitosespindeln nach der Verteilung der Chromosomen wieder abgebaut werden können, um eine erfolgreiche Zell-Teilung zu ermöglichen. Genau hier greifen nun die Taxane ein: Sie docken an den Mikrotubuli der Mitosespindeln an und stabilisieren diese so weit, dass sie nicht mehr abgebaut werden und damit ihrer Aufgabe nicht mehr nachkommen können [3]. Dadurch wird die Apoptose (= programmierter Zell-Tod) und damit ein Absterben der (Krebs-)Zellen ausgelöst. Daher gehört Paclitaxel zur Familie der **Zytoskelett-Inhibitoren** [5]. Paclitaxel wird in der Therapie maligner Tumore eingesetzt, meist in Kombination mit anderen Substanzen. Bei Ovarial-Karzinome in Kombination mit Cisplatin, Mamma-Karzinome ggf. in Kombination mit Trastuzumab und nicht-kleinzellige Bronchial-Karzinome in Kombination mit Cisplatin.

Paclitaxel betrifft aufgrund seiner Wirkungsweise alle sich teilenden Zellen im Körper. Dadurch können bei der Behandlung mit diesem Wirkstoff Neben-Wirkungen auftreten,

wie z. B. Übelkeit, Erbrechen und Haar-Ausfall, aber auch gefährlichere Symptome wie Knochenmarks-Suppressionen [6].

Trotzdem sind Krebs-Zellen stärker vom Angriff des Medikamentes betroffen, da diese sich schneller teilen als gesunde Körper-Zellen.

## 4 Struktur von Paclitaxel

Betrachtet man die Molekül-Struktur von Paclitaxel, so lassen sich verschiedene chemische Gruppen finden. So weist das Molekül unter anderem drei aromatische (Sechs-) Ringe auf. Weiterhin erkennt man, dass die für Paclitaxel spezifische Seiten-Kette über einen Ester an das Grund-Molekül geknüpft wird. Neben zwei Acetyl-Gruppen findet sich zuletzt auch ein Carbonsäureamid (Abb. 4).

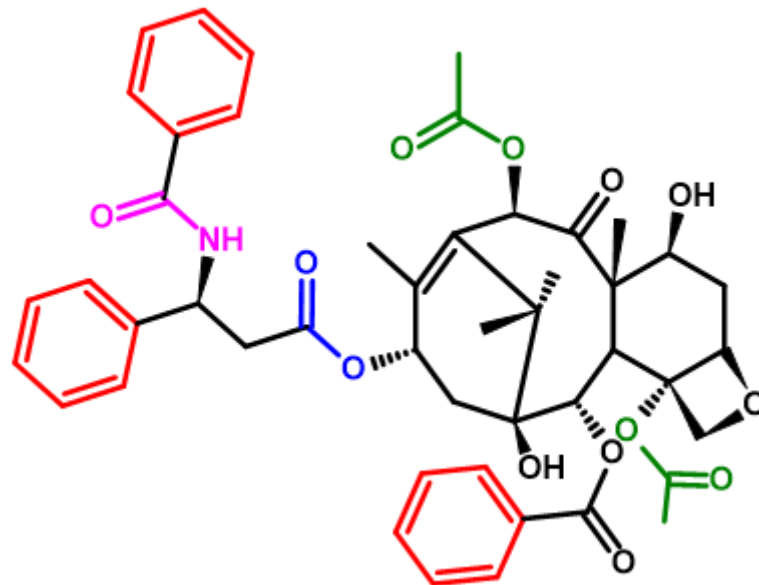


Abb. 4: Molekulare Struktur von Paclitaxel; *aromatischer Ring*, *Ester*, *Carbonsäureamid*, *Acetyl-Gruppe*

## 5 Biosynthese

In *Taxus brevifolia* wird das Paclitaxel ausgehend von Geranylgeranylphosphat gebildet (Abb. 5). Die ablaufende Reaktion wird dabei durch Enzyme katalysiert. Der erste Schritt (ein Ring-Schluss) wird von der Taxadiensynthase katalysiert. Anschließend folgen mehrere Acylierungen und Hydroxylierungen, welche durch Cytochrom-P450-Monooxygenasen katalysiert werden, wodurch das sogenannte Baccatin III entsteht. Der genaue Mechanismus ist jedoch noch nicht bekannt.

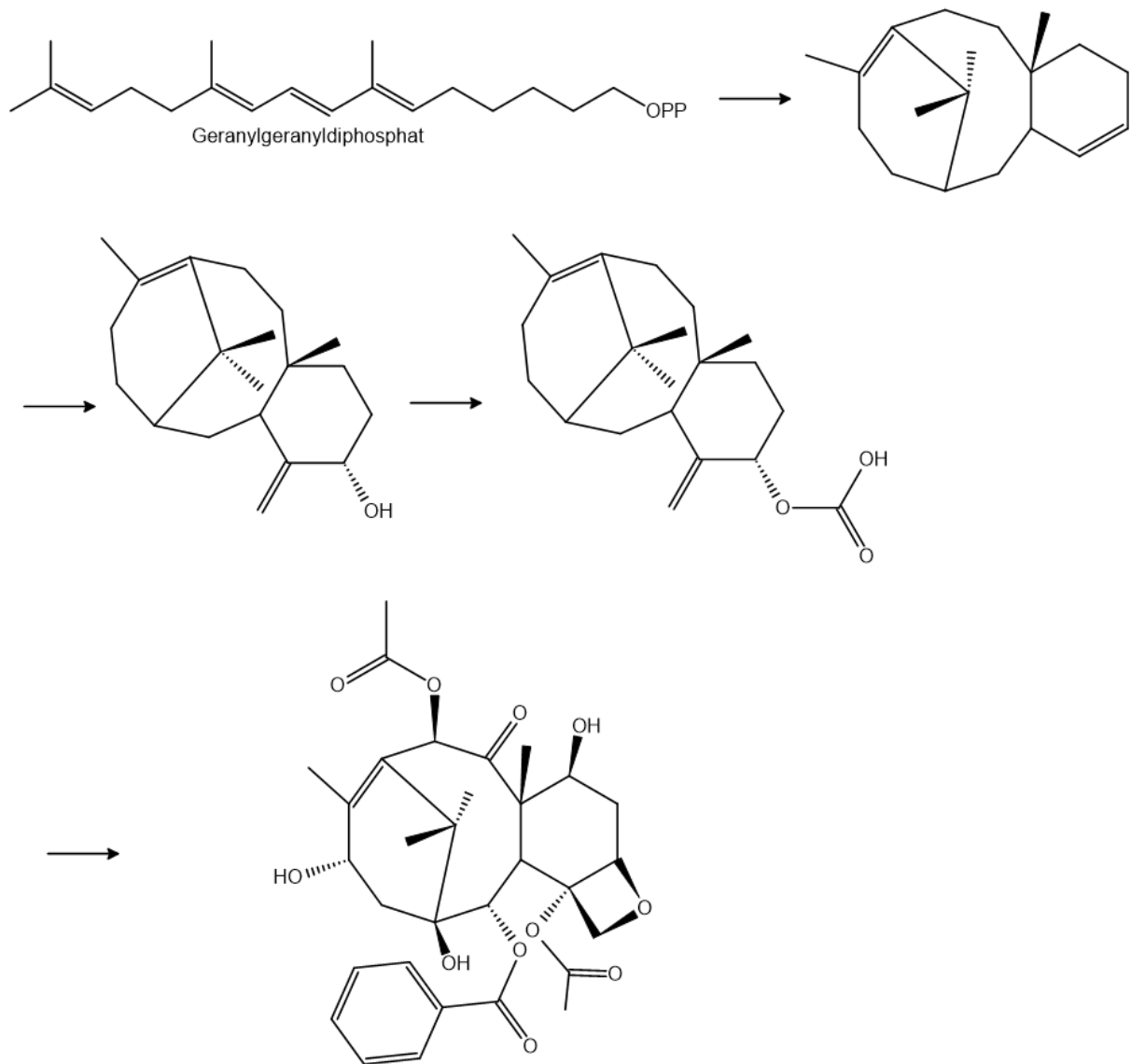


Abb. 5: Die Biosynthese von Baccatin III ausgehend von Geranylgeranyldiphosphat

Ausgehend von Baccatin III wird anschließend über Esterkondensation und anschließende Substitution der aromatische Rest eingeführt, wodurch letztendlich das gewünschte Paclitaxel entsteht (Abb. 6).

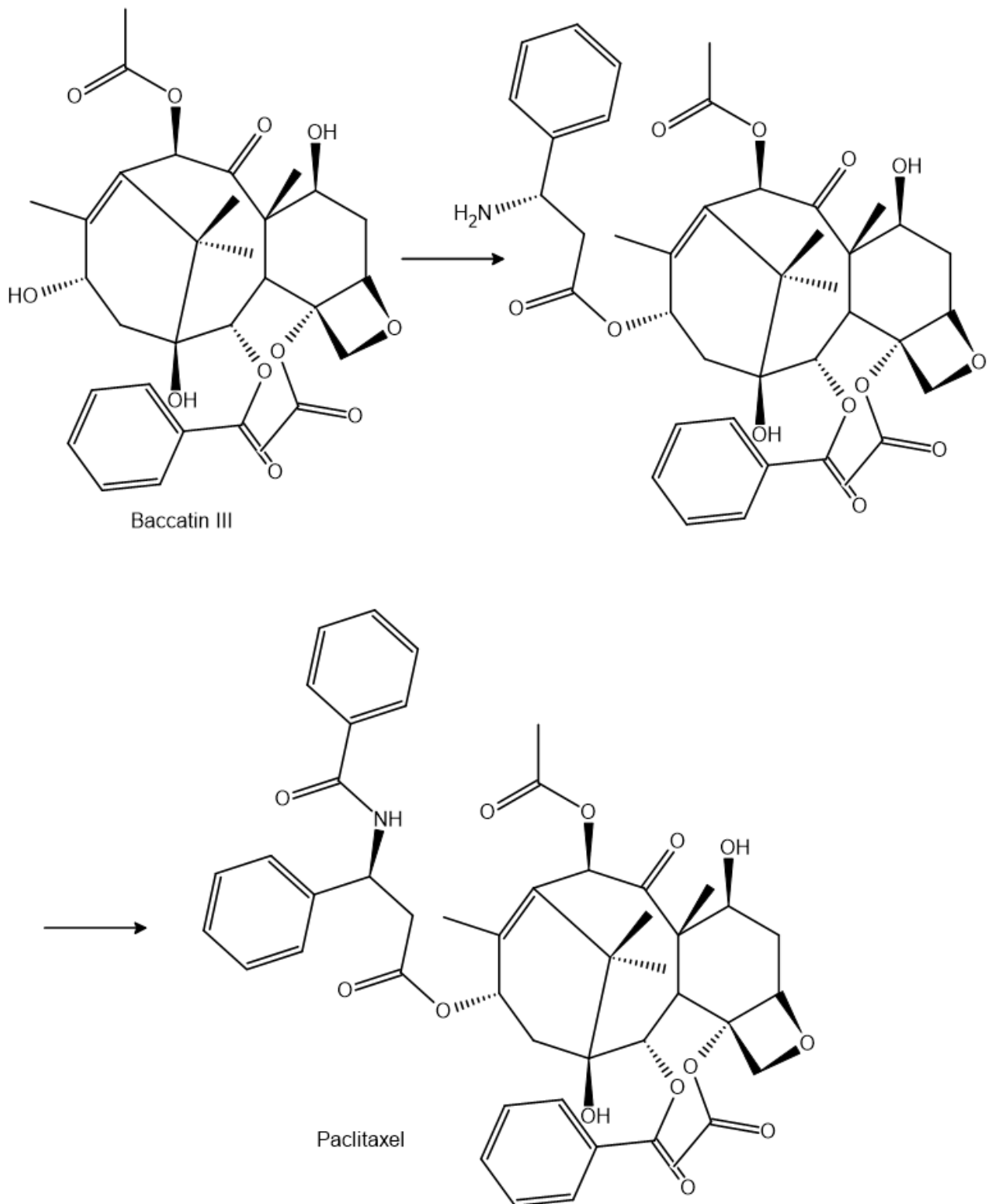


Abb. 6: Die Synthese von Paclitaxel ausgehend von Baccatin III

Da der Mechanismus der Biosynthese noch unbekannt ist, ist es leider nicht möglich, Paclitaxel ausgehend von Geranylgeranyldiphosphat herzustellen. Trotzdem ist es möglich, das wichtige Zytostatikum synthetisch im Labor herzustellen, indem man als Ausgangsstoff der Synthese stattdessen das Baccatin III verwendet. Außerdem wird im Moment mit verschiedenen Mikro-Organismen geforscht, welche ebenfalls in der Lage sind, Paclitaxel zu synthetisieren [6].

Es gibt also immer noch mehrere Möglichkeiten, an den so wichtigen Wirkstoff zu gelangen. Dadurch, dass der Wirkstoff auch im Labor hergestellt werden kann, wird das Paclitaxel auch wirtschaftlich interessant.

**Zusammenfassung:** Das für die Krebs-Therapie sehr wichtige Paclitaxel wird in der Natur von *Taxus brevifolia* (Pazifische Eibe) über einen derzeit noch unbekanntem Mechanismus synthetisiert. Da dieser Mechanismus eben immer noch unbekannt ist, ist es leider nicht möglich, das gewünschte Taxan aus einfacheren Vorstufen (wie in diesem Fall aus Geranylgeranyldiphosphat) im Labor zu synthetisieren. Trotzdem ist es möglich, Paclitaxel synthetisch herzustellen, da man größere Mengen ausgehend von Baccatin III synthetisieren kann.

**Abschluss 1:** *Zwar kommt Paclitaxel in nur geringen Mengen in der Natur vor, trotzdem ist das Taxan auch heute wirtschaftlich interessant, da man es aus den Zwischen-Produkten der Biosynthese auch in großen Mengen herstellen kann. Außerdem wurden vor kurzem Mikro-Organismen entdeckt, welche ebenso wie die Pazifische Eibe Paclitaxel selbstständig herstellen können. Aus diesen Mikro-Organismen kann der Wirkstoff ebenfalls extrahiert werden. Weiterhin sind auch die für die Biosynthese verantwortlichen Gene bekannt, sodass Forscher nun versuchen, die Synthese-Rate von Paclitaxel in Mikro-Organismen durch Gentransfer zu erhöhen. Das Ergebnis wird sich in der näheren Zukunft zeigen.*

**Abschluss 2:** *Mittlerweile gehört Paclitaxel zu einer der wichtigsten antineoplastischen Chemo-Therapeutika und brachte 2005 einen Jahres-Umsatz von rund Milliard USD. Zudem sind die typischen Zytostatika-Nebenwirkungen weniger stark ausgeprägt als bei anderen Substanzen. Eines der größten Probleme bei der Erforschung der Wirkungsweise von Paclitaxel lag darin, dass die Substanz nicht in ausreichender Menge bereitgestellt werden konnte. Gründe hierfür sind zum einen, dass die Pazifische Eibe zu den am langsamsten wachsenden Bäumen der Welt gehört und eine geschützte Art darstellt. Heutzutage ist es jedoch möglich, Paclitaxel in pflanzlichen Zell-Kulturen zu synthetisieren.*

#### Quellen:

1. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Digitalis\\_purpurea\\_-\\_Purple\\_Foxglove\\_-\\_Roter\\_Fingerhut\\_-\\_Hesse\\_-\\_Germany\\_-\\_06.jpg?uselang=de](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Digitalis_purpurea_-_Purple_Foxglove_-_Roter_Fingerhut_-_Hesse_-_Germany_-_06.jpg?uselang=de), Urheber: Norbert Nagel; Lizenz: „Namensnennung – Weitergabe unter gleichen Bedingungen 3.0 nicht portiert“; Stand: 28. 11. 2016
2. [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Taxus\\_brevifolia\\_Blue\\_Mts\\_WA.jpg?uselang=de](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Taxus_brevifolia_Blue_Mts_WA.jpg?uselang=de); Urheber: Janson Hollinger; Lizenz: „Namensnennung 2.0 generisch“; 11.12.2020
3. [https://de.wikipedia.org/wiki/Pazifische\\_Eibe](https://de.wikipedia.org/wiki/Pazifische_Eibe), Stand: 6. 1. 2016
4. E. Van Roozendaal, G. Lelyveld & T. Van Beek, Screening of the Needles of Different Yew Species and Cultivars for Paclitaxel and Related Taxoids, *Phytochemistry* 53 (2000), 383-389
5. <https://de.wikipedia.org/wiki/Mitose>, Stand: 17. 9.2016
6. K. Baumann, Jenseits von Paclitaxel und Docetaxel - Neue Mikrotubuli-Stabilisatoren, *Pharm. Unserer Zeit* 34 (2005), 110-111.
7. V. Bartsch, Angriff auf die mitotische Spindel - Wirkmechanismus der Taxane, *Pharm. Unserer Zeit* 34 (2005), 106-107.
8. H. Lipp & C. Bokemeyer, Therapie solider Tumoren - Wirksamkeit und Toxizität der Taxane, *Pharm. Unserer Zeit* 34 (2005), 132-136.
9. E. Leistner, Arzneimittel aus der Natur - Die Biologie der Taxane, *Pharm. Unserer Zeit* 34 (2005), 98-102.