

Gyógyszerek és molekuláris biológia

A gyógyszereknek az élő szervezettel kapcsolatos minden vonatkozását tanulmányozó *farmakológia* (gyógyszertan) főleg két irányban fejlődik: egyrészt a gyógyszerkutatás mind több hatékony szerrel gazdagítja a gyógyítás fegyvertárát, másrészt mind mélyebben tárja fel a gyógyszerek hatását a szervezetben. Ez az utóbbi célkitűzés, vagyis a gyógyszerek hatásmechanizmusának megismerése nemcsak a racionális gyógyítás (terápia) alapja, hanem egyben ez teszi a farmakológiát valóban biológiai tudománnyá, az élettudományok szerves részévé.

A farmakológia fejlődése kezdettől fogva szorosan összefügg a rokon tudományágak: elsősorban a fiziológia, kémia, biokémia, mikrobiológia haladásával. Korunk tudományos-műszaki forradalma során a szaktudományok kölcsönhatása még fokozódott, s újabb tudományágak alakultak ki. Így jött létre a biológia és a fizika-kémia határterületén az élettudományok új irányzata, a molekuláris szinten lezajló biológiai folyamatokat tanulmányozó tudományág: a *molekuláris biológia*. Az élő anyagot alkotó vegyületek molekuláinak kölcsönhatásait vizsgálva, a molekuláris biológia az életjelenségek alapjait kutatja. Kapcsolata a farmakológiával főleg a gyógyszerhatások finomabb mechanizmusának kutatása terén lényeges és eredményes.

A gyógyszer-tan régi tétele, hogy a szervezetbe juttatott anyagok hatása elsősorban attól függ, hogy azok *hol* hatnak, hol van a támadási pontjuk a szervezetben. Ezt régen csak szervekhez kötötten értelmezték. Ma viszont a farmakológia már a szövetek és sejtek szintjén, sőt ezen túlmenően, a sejten belüli alkotórészek (a sejthártyák, riboszómák, mitochondrium) területén, az élő anyag makromolekuláris szerkezeteinek és biokémiai folyamatainak viszonylatában kutatja a gyógyszerhatások alapját. Így egyre inkább kezdjük megismerni, hogy a szervezet egészében megnyilvánuló gyógyszerhatások hátterében az élő anyag és a gyógyszer-molekulák milyen természetű közvetlen kölcsönhatásai állanak. E ponton kapcsolódik egymáshoz napjainkban a korszerű gyógyszerhatástan és a molekuláris biológia.

A farmakológia újabb eredményei közül azokat a gyógyszereket tekintjük át, melyek közös vonása, hogy az élő anyag alapvető bioszintézis folyamataira hatnak: a fehérjefelépítésre, sejtzaporodásra, a nukleinsavak funkcióira. Különböző gyógyszer-csoportokat sorolhatunk ide, amelyeket hatásuk finomabb mechanizmusa kapcsol össze, és amelyek hatásmechanizmusát a molekuláris biológiai kutatások tárták fel. A mai farmakológia legaktuálisabb problémái közé tartozik ezeknek az anyagoknak a kutatása, valamint továbbfejlesztésük olyan irányban, hogy az orvosi gyakorlatban használható (például a vírusbetegségek, a rák kezelésében alkalmazható) újabb gyógyszereket sikerüljön előállítani. Az ide sorolható különféle szerek ismertetése előtt — kiindulásul — vegyük számba a molekuláris biológia olyan eredményeit, amelyek megvilágítják az itt tárgyalt gyógyszerhatások összefüggését.

A molekuláris biológia legnagyobb eredménye az utóbbi években az volt, hogy alapvonalaiban sikerült a fehérjék bioszintézisének felderítése, az öröklődés molekuláris mechanizmusainak megfejtése, s ezekkel kapcsolatban konkrétan körvonalazódott a nukleinsavak irányító szerepe a sejt életében. A jelenkori biológiai alap kutatásnak a legjelentősebb felfedezéseiről — melyek Crick és Watson, Jacob és Monod, Kornberg, Ochoa, Nirenberg és mások nevéhez fűződnek — folyóiratunkban több cikk tájékoztatta az olvasókat (lásd *Korunk* 1962. 10., 1965. 11., 1966. 6. és 9). Ezekre hivatkozva alább csak néhány alapfogalmat kívánunk — leegyszerűsítve — feleleveníteni a fehérjékről, nukleinsavakról, öröklésről.

Tudjuk, hogy az élő anyag szerkezetének és működéseinek alapját a fehérjék alkotják s ezek között nagy fontosságúak az anyagcsere-folyamatokat irányító enzimek. A biológiailag specifikus fehérjék felépítésének alapvonása az, hogy igen nagy számú aminosav kapcsolódik — meghatározott sorrendben — jellegzetes szerkezetű láncokká. Az öröklődés pedig lényegében azt jelenti, hogy — mind a szervezet egésze, mind az egyes sejtek viszonylatában — generációról generációra átadódik az az információ, amely meghatározza a sejtekben felépíthető fehérjék szerkezetét. Az öröklődés anyagi alapja, a genetikai információ hordozója a sejtek magállományában található dezoxiribonukleinsav (röviden: DNS), amelyet jellegzetes molekula-szerkezete csaknem korlátlan mennyiségű információ tárolására tesz alkalmassá. A DNS kettős spirális alakú, sok millió molekulasúlyú, óriási molekula (makromolekula), mely sok-sok kisebb építőközből — nukleotidákból — tevődik össze. A nukleotidák sorrendje rejtje magában a genetikai információt. A sejtek osztódásakor a genetikai információk átadását a két fiók-sejtbe az teszi lehetővé, hogy a DNS-molekula képes állományát megkettőzni (reduplikálódni). Ilyenkor két lánc különvállik, és mindkettő mentén felépül egy-egy kiegészítő lánc, miközben a nukleotidák sorrendje szigorúan megmarad.

A DNS-molekulákban őrzött genetikai információ a ribonukleinsavak (röviden: RNS) közvetítésével jut el a fehérjeszintézis helyére: a sejttestben található és csak elektronmikroszkóppal látható parányi részecskékhez, a riboszómákhoz. A továbbítást a DNS mintájára — a sejtmagban — felépülő ún. hírvivő („messenger“) ribonukleinsav végzi. Az ún. szállító ribonukleinsavak pedig az aminosavakat juttatják el a riboszómákhoz, az információknak megfelelő sorrendben. A fehérjék felépítésébe bekapcsolódó anyagok és a keletkező anyagcsere-termékek visszahatnak a nukleinsavak funkcióira, melyeknek koordinálását bonyolult, részleteiben még nem tisztázott szabályozó rendszer végzi.

Az élő anyag újratermelésének molekuláris mechanizmusait feltáró — rendkívül komplex — kutatások új utat nyitottak a farmakológiában fontos gyógyszerhatások megértéséhez. Ezek finomabb mechanizmusáról ma már szemléletes képet alkothatunk a molekuláris biológia eredményeinek fényében. A felvázolt eredmények elsősorban az élő kórokozók elleni gyógyszerek hatásának mélyebb megismeréséhez járultak hozzá.

Az antibiotikumok hatásmechanizmusa

A modern gyógyszerterápia legnagyobb eredményeit a fertőzőes megbetegedések gyógyítása terén érte el. Ebben nagy szerepe volt az antibiotikumok (vagyis élő szervezetek — főleg gombák — termelte hatóanyagok) bevezetésének, melyek különösen nagy szelektivitással gátolják a baktériumok szaporodását a beteg szervezetben. Az antibiotikumokat az 1940-es évek óta egyre szélesebb körben alkal-

mazzák (lásd *Korunk* 1966. 4.), de hatásuk leglényegesebb molekuláris mechanizmusaira csak az utóbbi évek kutatásai derítettek fényt a fehérjék bioszintézisének vizsgálatával kapcsolatosan.

Így ma már tudjuk, hogy antibiotikumaink egy része — mint például a *penicillin novobiocin*, *cephalosporin* — azáltal hat, hogy a baktériumtest falának felépítését gátolja. A sejtfall hiányában az osztódó baktériumok apró szemcsékre esnek szét, majd teljesen feloldódnak. A penicillin a baktérium falát alkotó fehérjeszerű anyagok közül egy ún. mukopeptid képződését akadályozza meg. Mivel az állati és emberi szervezet sejtjeinek falában nincs mukopeptid, a penicillin ezekre ártalmatlan.

Más antibiotikumok baktérium-ellenes hatását az magyarázza, hogy alapjában gátolják a fehérjeképzést a baktériumokban; ilyenek a *streptomycin*, *chloramphenicol*, *tetraciklin*, *erythromycin*.

A chloramphenicol úgy hat, hogy a baktériumtest riboszómáihoz kötődik, és megakadályozza a hírvivő RNS eljutását azok felületére. Hasonlóképpen a riboszómák szintjén hatnak a tetraciklinek és az erythromycin is. A streptomycin részben mennyiségileg csökkenti a fehérjeszintézist, részben a genetikai információ téves „leolvasását” okozza. Így hibás szerkezetű enzimfehérjék keletkeznek, és ezek felhalmozódása vezet a baktérium pusztulásához. Közismert, hogy a kórokozók elég hamar hozzászoknak a streptomycinhez, ellenállóvá válnak vele szemben. Ezt a jelenséget a streptomycin hatásmechanizmusának magyarázata a riboszómák szerkezetének megváltozására vezette vissza: az ellenállóvá vált baktériumok riboszómáinak működését már nem befolyásolja a gyógyszer.

Az eddig említett antibiotikumok erős antibakteriális hatásúak, de a magasabb rendű szervezet sejtjeire sokkal kevésbé hatnak; ezért kiválóan alkalmasak a fertőzések kezelésére. Ezzel szemben vannak olyan antibiotikumok is, melyek gátló hatása másféle szervezetek sejtjeit is érinti.

A *puromycin* például nemcsak a baktériumokban, hanem a vírusokban, gombákban és az állati vagy emberi szervezetben is gátolja a fehérjék felépítését. Azáltal hat, hogy gátolja a szállító RNS-hez kötött aminosavak összekapcsolódását komplett láncokká. (Rákellenes gyógyszerként próbálták alkalmazni, de nem vált be. Értékes eszköz azonban olyan életműködések elemzésében, melyek háttérben fehérjeszintézis áll.) Érdekeséggé említhetjük ezzel kapcsolatban, hogy Flexner és munkatársai egéren puromycinnek az agyba való befecskendezésével a megjegyzőképesség és magatartás zavarát idézték elő. Észlelésük összhangban van azzal a feltevessel, hogy a tanulás és emlékezet biokémiai alapja fehérjék felépítése az agyban.

Egyes további antibiotikumok hatása azon alapul, hogy a nukleinsavak felépítését gátolják. Az RNS-re hatnak például az *actinomycinek*; amelyek olyan módon akadályozzák a hírvivő RNS képződését, hogy a mintául szolgáló DNS-molekulához kötődnek s azt deformálják. Mások a DNS-molekulák reduplikációját gátolják meg, mint például a *mitomycin*. A nukleinsavakra ható antibiotikumok is sokféle sejt és vírus szaporodását gátolják; gyakorlati szempontból főleg rákellenes hatásuk érdekes. A DNS-re hatók öröklődési zavarokat — mutációkat — is előidézhetnek.

Az elmondott hatásbeli sajátosságok határozzák meg a különböző antibiotikumok gyakorlati értékét. Az antibakteriális antibiotikumok gyógyászati jelentősége nagy: ma ezek a legfontosabbak az élő kórokozókra ható gyógyszereink között. A vírus-gátló és rákellenes antibiotikumok viszont túl veszélyesek, alkalmazásuk szűk körű; ezeket leginkább a molekuláris biológiai alap kutatás használja fel (például a nukleinsavak felépítésének tanulmányozásában). A vírusbetegségek leküzdésében

az eddigi sikereket nem antibiotikumokkal érték el, hanem jórészt védőoltások útján (himlő, veszettség, gyermekparalízis esetében), részben pedig az újabban előállított szintetikus szerek segítségével.

A vírusbetegségek gyógyszerei

A molekuláris biológia elméleti ismeretanyagának kiépítésében fontos szerepet töltött be az elmúlt években rendkívül kiterjedtesedett víruskutatás, ami ugyanakkor tekintélyes gyakorlati eredményeket is hozott. Az állati paraziták és a baktériumok okozta fertőzések kezelésében korábban elért átütő sikerek után megindult most már a gyakorlatban eddig nem létező vírus-kemoterápia is. (Megjegyezzük, hogy kemoterápián értjük általában a fertőzéses és daganatos betegségek specifikus oki gyógykezelését vegyi anyagokkal.)

A vírusok természetéről azt kell megemlítenünk, hogy ezek a parányi, csak elektronmikroszkóppal látható részecskék rendkívül primitív szerkezetűek. Genetikai anyaguk, ami fertőzőképességüket is meghatározza, egyesekben DNS, másokban RNS. Ezt fehérjeköpeny veszi körül, és sok vírusban nincs is egyéb anyag. A vírusok csak sejtekben — a szervezetben vagy szövetenyészeten — képesek szaporodni. A megbetegített sejtben a vírus nukleinsavának irányításával specifikus fehérjék termelődnek, majd a képződött vírus-anyagok az ún. érési fázisban komplett vírus-részecskévé rendeződnek össze, amely újabb sejteket támadhat meg.

Mivel a vírus-szaporodás élő sejtekhez kötött, a vírusok és a gazdasejt kapcsolata a kutatás kezdeti szakaszában annyira szorosnak látszott, hogy csaknem kizárólagosnak tűnt eleinte a vírus szaporodásának gátlása a sejt károsítása nélkül. De utóbb sikerült előállítani olyan anyagokat, amelyek nem károsak a gazdasejt anyagcseréjére és öröklési apparátusára, hanem csak a vírusokat gátolják.

Az egyik legelső vírus-ellenes gyógyszer a jód-dezoxi-uridin (IDU) volt. A DNS duplikációját gátolja, ezért érthető, hogy csak a DNS-tartalmú vírusokra hat. A természetben a vírusos szaruhártya-gyulladás kezelésében alkalmazzák. Nem specifikusan vírus-gátló, a gazdaszervezet sejtjeinek a szaporodását is fékezi, ezért csak helyileg — szemcseppekben — alkalmazható.

Specifikus hatású vírusgátló szerek a *methisazon*, *flumidin*, *amantadin*. A methisazon a himlővírusokra hat; a vírus-érést gátolja s ezzel a fertőzés áttérjedését újabb sejtekre. Főleg a himlő megelőzésében hatásos: fertőzött környezetben élő egyének 96%-át védte meg a megbetegedéstől. A flumidin állatkísérletben specifikusan hat az influenza-vírusra. Emberen szerzett tapasztalatok szerint járványos grippeben a kifejlődött betegséget is kedvezően befolyásolja. Szintén a grippe-vírusok ellen hatásos az amantadin is; ez a szer a vírusrészecskék behatolását gátolja a sejtekbe.

Eleg szerény eredményei birtokában a vírus-kemoterápiának a gyakorlatban még számos nehézséggel kell megküzdenie. Tekintettel arra, hogy a vírusbetegség gyakran kevert fertőzés következménye, a használatban levő szerek szűk hatósugara nem kívánatos. Hátrányos, hogy ezek a szerek többnyire csak a fertőzéssel egy időben adva hatásosak. Nehézséget okoz továbbá az is, hogy számos vírusbetegségben a kórokozók elszaporodása a szervezetben a betegség kezdeti, tünetileg nem jellegzetes szakában történik. Mindezért a vírus-ellenes szerek inkább megelőzésre használhatók, gyógyításra pedig főleg a szakaszosan lezajló, lassú evolúciójú kórképekben.

Korunk orvostudományának egyik legnagyobb problémáját, a rák gyógyszeres kezelésének — kemoterápiájának — kérdését sok szál fűzi a víruskutatáshoz. Több mint 30-féle olyan vírust ismerünk, melyek kísérleti állatokban rákos szövetszövetburjánzást váltanak ki, és mint említettük, vannak antibiotikumok (igaz, hogy inkább elméleti érdekességűek), melyek a vírusok és a ráksejtek szaporodását egyaránt képesek fékezni. Az emberi rosszindulatú daganatok kórokozóinak természetét még nem sikerült tisztázni. Azok a gyógyszerek, amelyeket a rákbetegség kezelésébe az utóbbi két évtizedben bevezettek, a sejtosztódást gátolják, és ezzel fékezik a daganatsejtek kaotikus szaporodását: ún. citosztatikus hatást fejtenek ki.

A molekuláris biológiai kutatásoknak a rák kemoterápiájával kapcsolatban is egyre nagyobb jelentőségük van. A citosztatikumok hatásának egyes lényeges mechanizmusait is ezek a kutatások világították meg mélyrehatóbban. A molekuláris biológiai vizsgálatok alapján tudjuk már, hogy legfontosabb citosztatikus szereink hatásmechanizmusa a nukleinsavak funkcióival kapcsolatos. A rosszindulatú szövetszövetburjánzás, a daganatsejtek féktelen osztódása a sejtek DNS-állományának szüntelen reduplikációját igényli, és a legtöbb citosztatikus anyag ezt zavarja meg. Ezekre a szerekre jellemző, hogy a DNS molekula-szerkezetét megváltoztatják, s így megakadályozzák a sejtosztódás megindulását; vagy ha az tovább is folyik, mélyreható zavarok következnek be a sejtek örökletes tulajdonságaiban (mutációk).

A citosztatikus szerek egy jelentős része — hatásmechanizmusát tekintve — ún. antimetabolit jellegű anyag. Mít értünk ezen? *Metaboliton* általában olyan életani anyagot, illetve anyagcsere-terméket értünk, amely lényeges szerepet tölt be a sejtek életében mint működésszabályozó hatóanyag vagy mint az élő anyag fontos építőköve. Az *antimetabolit* valamilyen metabolithoz hasonló szerkezetű, de azzal ellentétes hatású vegyi anyag; antagonistá hatása azzal magyarázható, hogy a megfelelő metabolitot kiszorítja fiziológiai helyéről.

Ilyen antimetabolit karakterű citosztatikumaink közé tartoznak a nukleinsavak építőköveihez, a nukleotidákhoz hasonló szerkezetű anyagok. Ezek számos képviselőjét állították elő mesterséges úton, különböző nukleotidák szerkezetét módosítva, például jód- vagy bróm-atomot kötvé molekulájukhoz. A nukleotida-antimetabolitok hatásmechanizmusa több irányú. Egyrészt — természetes megfelelőik helyét elfoglalva a reduplikálódó DNS-molekulában vagy a felépülő RNS-ben — megbontják ezek építőköveinek természetes sorrendjét, és így eltorzítják az öröklési információt. Másrészt, mintegy megtévesztve a sejtek szabályozási folyamatait, gátolják a természetes nukleotidákat szintetizáló enzimek aktivitását és képződését. Mindezzel magyarázható, hogy fékezik a ráksejtek szaporodását, mutációkat válthatnak ki, gátolhatják a szervezetben az immunanyag-termelést, egyeseknek pedig vírus-ellenes hatásuk van. Ezeket az anyagokat a molekuláris biológiai kutatásban alkalmazzák a nukleinsavak funkcióinak vizsgálatára, a genetikai jelenségek, például a mutációk molekuláris alapjainak tanulmányozására. Emellett gyógyászati jelentőségük is van: közéjük tartozik a már említett vírusellenes hatású *IDU*, valamint egyik leghasználatosabb citosztatikus gyógyszerünk, a *merkaptó-purin*.

Más citosztatikus antimetabolitok a folsav-antagonisták, mint például a metotrexat nevű gyógyszer. A folsav a B-vitaminok csoportjába tartozik, és a DNS felépítéséhez szükséges a sejtekben. Antagonistái akadályozzák a folsav hatásossá válását, ezzel fékezik a nukleotidák képződését, a DNS felépítését és a sejtek szaporodását.

Citosztatikus gyógyszereink legnépesebb csoportját alkotják az ún. alkilező szerek. Ez az elnevezés e szerek hatásának kémiai mechanizmusát jelöli: vegyileg

igen reakcióképes anyagok, melyek bizonyos atomcsoportokat — ún. alkil csoportokat — kapcsolnak hozzá a sejtek élő anyagához; ezt a folyamatot nevezzük alkilezésnek. A nukleinsavak, fehérjék, enzimek alkilezése súlyosan károsítja a ráksejteket. A DNS-molekulákban lánc-szakadások keletkezhetnek, atipikus keresztkötések jöhetnek létre, és a molekula szerkezete annyira deformálódhat, hogy a redukláció — és a sejtoszlás — lehetetlenné válik; a súlyosan károsodott anyagcseréjű sejtek idővel el is pusztulnak. Ez a hatáskép sok tekintetben hasonlít a röntgensugarak hatásához. Az alkilező szerek közé tartoznak a gyakorlatban legtöbbször használt rákellenes gyógyszerek, mint például a mustárnitrogén-származékok, a *cyclophosphamid*, *chlorambucil*, *degranol*, továbbá a *myleran*, *thio-TEPA*. Hazai készítményeink *Cito-sulfan*, *Clafen*, *Girostan* néven kerülnek forgalomba.

Ami a rákbetegség kemoterápiájának gyakorlati értékét illeti, erről megoszlik a kutatók véleménye. Kétségtelen, hogy a rosszindulatú daganatok gyógyításának alapvető módja még mindig az idejében végzett gyökeres műtét és a sugár-terápia. A gyógyszereket egyelőre a sebészi és sugaras kezelés kiegészítéseképpen, az áttéteképződés és a kiújulás veszélyének csökkentésére alkalmazzák. Legnagyobb jelentőségük a vérképző- és nyirokszervek diffúz burjánzásainak kezelésében van, így a legtöbb citosztatikumot a fehérvérűség különböző formáiban használják. A rákellenes kemoterápia jelentősége azonban napjainkban mindjobban növekszik; néhány daganatféléseknél már reménykeltő eredményekhez vezetett, és hatékonysága még tovább fokozható.

Ebben a vonatkozásban nagy problémát jelent még, hogy citosztatikumaink hatása a daganatsejtekre nem eléggé szelektív. Így alkalmazásuknak határt szab az, hogy a szervezet állandó megújulásban levő szöveteit is károsíthatják: a vérképző szerveket, a tápcsatorna nyálkahártyáját, a csírámirigyeket. A gyógyszerkutatásnak egyik biológiai szemléletű eljárása hatékonyabb származékok előállítására az, hogy bevált citosztatikus anyagok molekuláit olyan természetes anyagokkal kapcsolja össze, amelyekről feltehető: felhalmozódnak a ráksejtekben, s így a hatásos vegyület vívőanyagai lehetnek. Hogy eddig még nem sikerült a rákra fajlagosabban ható gyógyszereket találni, annak végső oka, hogy még nem ismerjük eléggé azokat a biokémiai sajátosságokat, amelyek megkülönböztetik a daganatsejteket a szervezet normális sejtjeitől. Jóllehet a rosszindulatú daganatok anyagcseréjének néhány megkülönböztető vonását már kimutatták, a korlátlan szaporodásra való hajlam molekuláris alapjait még nem sikerült kideríteni, eddig még nem találták meg például a nukleinsavak szerkezetének és felépítésének anomáliáit. E téren — mint a rákbetegség alapvető problémáinak kutatásában általában — sok tennivalója és nagyon sok lehetősége van a molekuláris biológiai vizsgálatoknak. A kutatómunka napjainkban hatalmas erőbedobással folyik, és a molekuláris biológiai alap kutatás haladásától várható az útmutatás fajlagosan ható rákellenes szerek előállítása irányában.

A citosztatikus szerekkel kapcsolatban még röviden említenünk kell egy újabb tanulmányozott más hatásukat: az ún. *immunoszuppresszív hatást*. Az immunanyagok (más néven: ellenanyagok) termelődése a szervezetben a fehérjeszintézis sajátos esete. A szervezetbe jutó testidegen fehérjék, baktériumok, toxinok, idegen sejtek váltják ki, és a képződött immun- vagy ellenanyagok specifikusan reagálnak ezekkel a behatoló anyagokkal. Az ellenanyagképzést gátló hatást nevezük immunoszuppresszív effektusnak; ilyen hatása van az alkilező szereknek, anti-metabolitoknak, a kortizon-típusú hormonoknak. Az a tény, hogy ugyanazon szereknek kettős effektusa: citosztatikus és immunoszuppresszív hatása lehet, rámutat arra, hogy benső kapcsolat áll fenn a sejtekben a szaporodási és az ellenanyag-

képzést irányító mechanizmusok között. Ezt a kapcsolatot a bioszintézises folyamatok közös molekuláris alapjai magyarázzák.

Az ellenanyagtermelés gátlása a gyógyászatban is hasznosítható olyankor, amikor az ellenanyagok nem kívánatos vagy éppen káros reakciót bonyolítanak le a szervezetben, mint például az ún. autoagressziós betegségek vagy a szervátültetések esetén. Az autoagressziós betegségekben arról van szó, hogy kórosan, a szervezet saját szövetei (például agy, vese, vérsejtek) ellen képződnek ellenanyagok, melyek specifikus károsodásokat okoznak: agyvelő-, vesegyulladás, vérzékenységet, vérszegénységet. Az immunosuppresszív szerekkel ezeket enyhítjük. A szervés szövetátültetések egyik sarkalatos problémája a szervezet védekezésének elnyomása az átültetett szövetek testidegen fehérjei ellen. Ezért transzplantáció alkalmával (például a tönkrement vese pótlásakor) az átültetett szerv megtapadásának elősegítésére szintén adagolnak immunosuppresszív anyagokat.

Gyógyszer-ártalmak

Az eredmények és lehetőségek számbavétele után külön kell szólnunk a gyógyszerterápia árnyoldalairól, ártalmas hatásairól. Általában minden gyógyszernek lehetnek nem kívánatos vagy éppen káros mellékhatásai. Ezek természetének kiderítése és kiküszöbölésük a mai farmakológia aktuális problémája, mert a gyógyszerfogyasztás ugrásszerű növekedésével együtt az elmúlt két évtizedben világszerte jelentősen emelkedett a káros mellékhatások, gyógyszerártalmak gyakorisága is. A gyógyszerek veszélyei sokfélék. Közülük, az eddig tárgyalt anyagokkal kapcsolatban leginkább *a magzat fejlődését károsító hatásról* kell beszélnünk. Ugyanis azok az anyagok, amelyek nemcsak az élő kórokozók és a daganatsejtek szaporodását gátolják, hanem emellett megzavarják a szervezet ép sejtjeinek bioszintézises folyamatait is, terhesség alatt szedve károsíthatják a magzatot, és így fejlődési rendellenességeket, torzképződéseket okozhatnak.

A veleszületett fejlődési rendellenességek statisztikája az elmúlt években emelkedő tendenciát mutatott, s ezt — egyéb ártalmak (kémiai és sugárhatások) mellett — részben a túlzásba vitt és a terhesség alatt is folytatott gyógyszerfogyasztással hozták összefüggésbe. Különösen az emlékezetes Contergan-tragédia óta (lásd *Korunk*, 1963. 6.) sok szó esett erről a kérdésről, és a magzati gyógyszer-ártalmak kutatása azóta szélesan bontakozott ki.

A kiterjedt vizsgálatok kimutatták, hogy nagyon sok gyógyszer juthat át az anyai vérkeringésből a méhben fejlődő magzatba. Ezek esetleges károsító hatását egyrészt a bekerült anyag tulajdonságai, másrészt a bejutás időpontja határozza meg. A sejtek bioszintézises folyamatait gátló anyagok főleg a terhesség elején, az első 10—12 hétben, a szervek kifejlődése idején okozhatnak súlyos torzképződéseket. Később, a testformák és a szervek kialakulása után a gyógyszerek már a magzat szervezetében is olyan működési zavarokat idézhetnek elő, mint a méhen kívüli életben. Melyek a veszélyes szerek ebben a tekintetben?

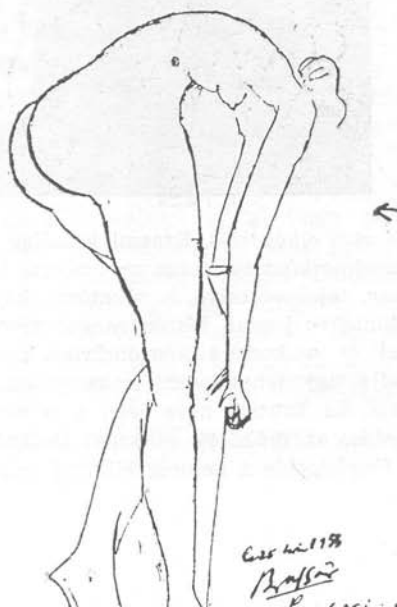
Bizonyítottan fejlődési rendellenességet okoznak ún. teratogén hatású anyagok, a rákellenes antibiotikumok, citosztatikus antimetabolitok, alkilező szerek, továbbá a kortizon-típusú és a szexuális hormonok, a chinin, a nyugtató szerek közül az említett Contergan (melynek immunosuppresszív hatását is kimutatták újabban), a szájon át szedett cukorbeteg elleni szerek; a streptomycin sajátosabb károsodást: veleszületett nagyothallást, süketiséget okozhat. Ezenkívül még számos más gyógyszerrel kapcsolatban felmerült a teratogén hatás gyanúja, de az utánvizsgálatok nem adtak egyértelmű eredményeket. E téren az ok-okozati kapcsolat igazolása igen nehéz; az állatkísérletek során tett észleléseket például csak nagyon nagy

körültekintéssel lehet az emberre vonatkoztatni, minthogy a különböző fajok érzékenységében nagy eltérések vannak. Azonban az elszórt adatok is óvatosságra intenek, különösen, ha meggondoljuk, hogy a gyógyszer esetleg más teratogén hatású környezeti tényezőkhez adódhatik hozzá. Ezért mindenképpen tanácsos a terhes nők gyógyszerfogyasztását — főleg a terhesség elején — csak a feltétlenül szükségesre korlátozni, és kerülni a gyakorlatban még nem kikapasztalt új készítmények szedését.

A gyógyszerek teratogén hatásának molekuláris mechanizmusairól még elég keveset tudunk. Még nincs tisztázva, hogy a kémiai ártalmak miként zavarják meg a gyorsan növekedő és differenciálódó embrionális szövetek fejlődését, a szülői csírasejtekből származó genetikai információ kifejeződését. A sejtek differenciálódásának molekuláris biológiai alapjai még nincsenek feltárva. A teratogén anyagok hatásának tanulmányozása, gyakorlati célkitűzése mellett, minden bizonnyal hozzájárul a szöveti differenciálódás kérdésének és a fejlődéstani alap kutatás egyéb problémáinak felderítéséhez.

Az elmondottak rávilágítanak a gyógyszerteran, gyógyítás és a molekuláris biológiai alap kutatás sokrétű kapcsolatára. A nukleinsavak funkcióinak, a fehérjeszintézis menetének, a genetikai jelenségek alapjainak körvonalazásával a molekuláris biológia hozzásegítette a farmakológiát különféle fontos gyógyszerhatások benső mechanizmusának kutatásához és megértéséhez. A gyógyszerek hatásmechanizmusának kutatása azonban nemcsak a hatás létrejöttének magyarázatához vezet el, hanem rendszerint további útmutatást, ötleteket ad a kutatóknak újabb szerek előállítására. Ezek értékét és veszélyeit a gyógyászat, az orvosi gyakorlat méri le.

A tárgyalt gyógyszerhatásokkal kapcsolatban azt is láthattuk, hogy az alkalmazott farmakológiai kutatás nemcsak felhasználja a molekuláris biológiai alap kutatás eredményeit, hanem azokat előbbre is viszi. A gyógyszerkutatás termékei, a különböző farmakológiai anyagok — még ha nem is mindig válnak be a gyógyításban mint gyógyszerek — értékes eszközei lehetnek a kutatásnak az életjelenségek molekuláris szinten történő finom elemzésében.



Brassai rajza