

## A PROSZTAGLANDINOK „BÚVÓS KÖRE”

Nem állíthatjuk, hogy a proszttaglandinok újonnan felfedezett anyagok lennének. Mégis csak az utóbbi öt évben látott napvilágot a tudományos közvélemény figyelmét fokozott mértékben felkeltő kísérleti és klinikai dolgozatok tömege, melyeknek célja fényt vetni a proszttaglandinok tevékenységének eddig ismeretlen vonatkozásaira. Ez a tény a vegyészeknek köszönhető, akik szintetikus úton elegendő ilyen anyagot állítottak elő és bocsátottak a kutatók rendelkezésére.

A proszttaglandinok létezésével kapcsolatos első megfigyelések 1913-ból származnak, amikor kimutatták, hogy a prosztata-kivonatok csökkentik az artériás vérnyomást. Később, 1930-ban Kuzrok és Lieb leírták első megfigyeléseiket az emberi szemínális plazmának a méh összehúzóására gyakorolt hatásáról. A szakemberek körében azonban a proszttaglandinok felfedezése inkább von Euler nevéhez kapcsolódik, a neves fiziológuséhoz, aki viszonylag szerény felszereléssel, de rendkívüli intuícióval dolgozott, és aki 1934-ben felhívta a figyelmet arra, hogy a *vesicula seminalis* bizonyos hatékony kivonatai ugyancsak méhösszehúzóást váltanak ki. Ezeket az anyagokat von Euler akkor még nem tudta elkülöníteni más zsírsavaktól — az a tény azonban, hogy nagy mennyiségben lelhetőek fel a járulékos férfi nemi mirigyben, arra engedett következtetni, hogy szerepük lehet a szaporodási funkciókban.

A kutatások kezdeti szakaszának alapanyagát egy olyan aktív kivonat képezte, melyet egy izlandi juh fajta fiatal egyedének több kilónyi vezikuláris mirigyéből nyertek. A néhány évtizedig tartó munka, melyet von Euler kollégája, Bergström professzor vezetett a stockholmi egyetemen, az anyag kémiai struktúrájának tisztázását eredményezte, s ezt rövid idő múlva követte a proszttaglandinok szintézise. Amint a kutatás során kiderült, a szemínális vezikulák nem egyedüli forrásai a proszttaglandinoknak. A proszttaglandinok a szövetek és sejtek legtöbbszörében fellelhetők, és ubikvitási jellegük különös fontosságot biztosít számukra a sejtenergetika alapvető folyamataiban. Ugyanakkor időnként hormonközvetítő szerepet is betöltenek.

Kémiai szempontból a proszttaglandinok *oxidált ciklikus zsírsavak*, melyeknek vázát egy prosztaton-sav alkotja. Telítetlen zsírsavakból keletkeznek. A proszttaglandinok A, B, E, F betűkkel jelölt típusokra oszlanak, s ennek alapján a kutatók osztályokba sorolják őket. (A betűjelölések vegyi jellegük szerinti megkülönböztetésükre szolgálnak.) A proszttaglandinok osztályai között különféle vegyi kapcsolatok is fellelhetnek; az E-proszttaglandinok egy csoportjának redukciója, folytán például F-proszttaglandin keletkezhet. E strukturális sajátosságok hatalmas kutatási területet nyitnak meg, s nyilvánvaló, hogy néhány évi munka nem elegendő általános érvényű következtetések levonására a proszttaglandinoknak a szervezetben betöltött szerepére vonatkozólag. Éppen ezért

azok a területek, ahol a prosztaglandinok szerepéhez jutnak, még ma is csak *körvonalazottaknak*, s nem körülhatárolhatóknak tekinthetők. Egyelőre lehetetlen pontosan megfogalmazni az élet nagy szabályozó rendszerei keretében kifejtett kölcsönhatásuk mibenlétét.

Ez a helyzet magától értetődő, és előnyt jelent azok számára, akik biológiai kutatásokkal foglalkoznak. Elhamarkodott, általános jellegű következtetések, melyek nem elég alaposan ellenőrzött adatokra támaszkodnak, zavart idézhetnek elő, tévútra vezethetik a kutatást, vagy véglegesen elzárhatják az útját. A tudományos igazságoknak a XIX. században oly gyakori skolasztikus megfogalmazása örökre letűnt, mióta a biológiában — s nemcsak ott — törvényerőre emelkedett az „előbb ellenőrizz, aztán nyilatkozz” elve. Éppen ezért az alábbiakban a múlt évek kutatásainak azokat a főbb *tényszerű adatait* vázolom fel, melyek általánosításra ugyan még nem alkalmasak, de lehetővé teszik a prosztaglandinok bizonyos hatásainak elkülönített tárgyalását.

\*

*A prosztaglandinok szerepe a szaporodásban.* — A nő szervezetbe jutott prosztaglandinok a beadott mennyiség függvényében csökkenthetik vagy serkenethetik a méhösszehúzódást; ezenkívül szerepük lehet a spermának a petesejthez való szállításában (egyébként egyes steril férfiak szeminális folyadékában a normálisnál kevesebb lehet a prosztaglandin). A prosztaglandinok fő szerepe a terhesség utolsó szakaszára tehető. A terhesség kétféleképpen érhet véget: *időben*, a szülés megindulásával, vagy pedig *idő előtt*, az életképtelen magzat elvetélésével (abortusz). Mindkét esetben a prosztaglandinok méhösszehúzódásokat váltanak ki, s ezeknek eredménye a méh kiürülése.

Az eddig rendelkezésünkre álló adatok kétséget kizáróan bizonyítják, hogy a PGE<sub>2</sub> és PGF<sub>2alfa</sub> típusú prosztaglandinok mind az újszülöttnél, mind az életképtelen koraszülöttnél fellelhetők a magzatvízben. Ugyancsak kimutathatók e prosztaglandinok szülő nők vérkeringésében, mindkét esetben. Az idézett adatok elegendő alapot szolgáltatnak ahhoz, hogy a prosztaglandinok élettani szerepét elismerjük.

Mindezeket alátámasztja az a kísérleti tény is, hogy miközben a mondott anyagok beadása szülést vagy abortuszt idéz elő — ellenanyagok alkalmazása megakadályozhatja az említett folyamatokat. 1968 óta a kutatások erre a kérdésre összpontosultak. A felgyűlt adatok tömegéből itt csak az ugandai Karim doktor eredményeit idézzük, aki kétezer asszonyon próbálta ki a prosztaglandinok szülésre és abortuszra gyakorolt hatását. Az esetek legnagyobb részében a méhkiürülés folyamata megindult. Figyelemreméltó tény, hogy a helyi jellegű, *méhen belüli* alkalmazás sokkal hatékonyabb az intravénásnál; a szükséges adagok ez esetben mintegy századrésznyeiek. A prosztaglandinok méhösszehúzó hatása sokkal erősebb, mint az oxitociné, melyet mint a méhösszehúzó előidézésében szerepet játszó hormont tartanak nyilván.

A prosztaglandinok felhasználása a szaporodás e területein olyan távlati implikációkkal jár, amelyek túllépnek az orvostudomány szakmai határain, és időszerű társadalmi kérdéseket vetnek fel, minthogy e felfedezés a termékenység ellenőrzésének stratégiájában is fontos ténye-

zové válhat. Az utóbbi évtizedek demográfiai „robbanása“ az elmara-  
dott országokban égetően szükségessé tette olyan stratégiai eszközök ki-  
dolgozását, amelyek egyensúlyba hozzák a lakosság számát a megfelelő  
gazdasági viszonyokkal. Az orális fogamzásgátlók — ott, ahol alkalmaz-  
ták őket — a születések számának kétötöddel való csökkenéséhez vezettek  
ugyan, de a kérdést nem oldották meg. Ezért fordult a kutatók figyelme  
a prosztaglandinok felé, amelyek felhasználásával új lehetőségeket lát-  
nak kirajzolódni.

Hasonló vonatkozásban merül fel a prosztaglandinok *túltengésének*  
kérdése, mert úgy tűnik, hogy ez az alapja a női nemi fiziológia bi-  
zonyos nem kívánatos megnyilvánulásainak: a menstruális fájdalomnak  
és a szakirodalomban *habituális abortusz* néven ismert magzatelvetelés-  
nek. Egyelőre nincs tudomásunk olyan vegyszerről, amely alkalmas vol-  
na a prosztaglandin-szint csökkentésére.

*Az arteriális vérnyomás szabályozása.* — Közismert tény a vese sze-  
repe a magas vérnyomás kialakításában, ami az embernél spontán módon  
jelenik meg, különféle állapotoknál azonban előidézhető a vese felé áramló  
vérmennyiség szabályozásával. E folyamat zavarására a vese bizonyos  
anyagok kiválasztásával reagál, melyek hipertenziós mechanizmust  
váltanak ki. 1949 óta ismeretes azonban, hogy a vese egyfajta en-  
dokrin antihipertenziós szerepet is betölthet. Több antihipertenzív anya-  
got sikerült elkülöníteni a veséből (a betegség gyógyítására egyiket sem  
alkalmazták), s ezek egyike a prosztaglandin E-vel bizonyult azonosnak,  
mely a vérnyomás csökkentését és a nem vaszkuláris sima izomzat ser-  
kentését idézi elő. A mondott prosztaglandin nem azonos az 1960 körül  
felfedezett, csak hipotenziós hatású medullinnal, amelyről utólag kiderült,  
hogy a PGE<sub>2</sub>alfa, PGE<sub>2</sub> és PGA<sub>2</sub> prosztaglandinok keveréke. Az utóbbi  
csoport a periférikus artériák közvetlen kitágításával és az ezzel egy-  
idejű verőér-térfogot növelésével csökkenti az artériás vérnyomást. E  
tulajdonságokat kiegészíti az is, hogy serkentik a szervezetben lévő ná-  
trium eltávolítását. Hipotenziós hatásukat 1967 óta számos klinikai meg-  
figyelés bizonyítja. Miután a perifériás ellenállás növekedését a hiper-  
tenzió előidézésének fő tényezőjeként tartják számon, ennek a csökkentése  
egyike a leglényegesebb bebizonyított hatásuknak.

Egyes kutatók, például Lee (1971), arra a pillanatnyilag talán szél-  
sőséges következtetésre jutottak, hogy egyedül a prosztaglandinok fele-  
lősek az arteriális vérnyomás egyensúlyáért. Egyre több adat bizonyítja  
azonban, hogy az arteriális hipertenzió kialakulásában elsődleges szere-  
pe a vese ellenállásának van. Ugyanezt a megállapítást igazolják azok a  
tanulmányok is, amelyek számítógépek segítségével elméleti úton kö-  
vették a vérnyomást szabályozó rendszerek közötti lehetséges összefü-  
géseket.

A normális, illetve a magas vérnyomás konkrét paramétereit a prosz-  
taglandinok meghatározhatják, mivel olyan anyagok, amelyek a vese  
meduláris zónájában normális körülmények között jelennek meg, és itt  
— a betegség kiindulópontjánál — vérnyomáscsökkentőleg működnek.  
Ha ez az elmélet helyes, az következik belőle, hogy a prosztaglandinok  
mint értágító hipotenzív tényezők kivonják a forgalomból az érszűkítő  
hipertenzív tényezőket, tehát azokat az anyagokat, amelyek hipertenzió-  
hoz vezetnek. Ennek megfelelően a magas vérnyomás az értágító-hipo-

tenzor mechanizmusok teljes vagy részleges hiányának az eredménye, amely egyúttal az érszűkítő mechanizmusok növekedéséhez és a tartós hipertenzió kialakulásához vezet.

Ebből — egyelőre csak elméletileg — logikusan következik, hogy a magas vérnyomást proszttaglandin-hiány idézi elő. E feltevés elméleti (nem bizonyított) voltát a proszttaglandinok kimutatására alkalmas érzékeny és specifikus módszerek hiányának kell tulajdonítanunk, valamint annak, hogy a vesében kiválasztott proszttaglandinok — akárcsak a méhben kiválasztottak — valószínűleg nem hagyják el e szervet, így tehát nem lépnek be az általános vérkeringésbe.

A kutatási terület fontosságát különösen a hipertenziós megbetegedések nagy száma határozza meg. A proszttaglandinok szerepének tisztázása előtérbe helyezi a higiénés-dietetikus, valamint a gyógyszeres ellenőrzési lehetőségek újraértékelését. A Raufolia (hiposerpil) típusú készítmények például immár két évtizedes gyógyászati múltra tekintenek vissza, de a magas vérnyomásra gyakorolt hatásuk magyarázata még mindig nem teljes. Egyelőre nem állnak rendelkezésünkre adatok a gyógyszer és a proszttaglandinok kölcsönhatására vonatkozólag.

*A proszttaglandinok és a gyomornedvek.* — Tanulmányozták a  $PGE_1$  és  $PGA_1$  proszttaglandinoknak a gyomornedvekre gyakorolt hatását is. Az eddigi adatok arra mutatnak, hogy a proszttaglandinok nagymértékben gátolják a gyomornedvek kiválasztását, s megakadályozzák olyan jól ismert serkentőanyagok hatásának érvényesülését, mint a hisztamin vagy a pentagasztrin. A jelenség magyarázata széles körű szakvitát váltott ki, különösen annak következtében, hogy a proszttaglandinok egy minden sejtben jelenlevő, energiahordozóként nyilvántartott nukleotid, a ciklikus 3,5-adenozin-monofoszfát serkentő hatását is zavarják (e nukleotid felfedezéséért nyerte el egyébként Sutherland professzor 1971-ben a Nobel-díjat). A mondott nukleotid és a proszttaglandinok interrelációját tényszerű adatok támasztják alá, melyek beilleszkednek a proszttaglandinok élettani szerepéről kialakuló általános szemléletbe; egyelőre azonban nincsenek birtokunkban olyan adatok, amelyek a proszttaglandinok lehetőségeire utalnának a különböző gyomorbetegségek kezelésében.

*A proszttaglandinok és a gyulladási reakciók.* — Ma még viszonylag ismeretlenek azok a mechanizmusok, melyek a sérült szövetekre jellemző gyulladási folyamatok kiváltását és fenntartását előidézik. Több olyan anyagot tanulmányoztak, amelyek elősegítik e folyamatokat; ezek közül legismertebb a hisztamin, a bradikinin és a szerotonin. A gyulladási folyamatokban nő a kis véredények áteresztő képessége, amit a polinukleáris leukocitáknak a gyulladási központ felé való gyors vándorlása követ. A befevesszített proszttaglandinok kiváltják a gyulladási reakciók lényeges jelenségeit, ami a gyulladási folyamatban való részvételükre enged következtetni. A jelenséget nemcsak a bőrön figyelték meg; kimutatták azt is, hogy a proszttaglandinok helyi befevesszítése az intraokuláris nyomás növekedéséhez vezet, ami a vér-folyadék-gát impermeabilitásának növelésével magyarázható. Egyes előző kutatások proszttaglandin típusú hatást mutattak ki allergiás ekcémák esetében is.

Fontos kiemelni, hogy a proszttaglandinok tevékenysége nem korlátozódik azonnali gyulladáshoz vezető reakciók kiváltására — kimutatták ugyanis, hogy a tengerimalac (illetőleg más kísérleti állatok) tüdejéből és beleiből antigén anyagok hatására proszttaglandinok választódnak ki. Nem kizárt, hogy a proszttaglandinoknak a szervezet önvédelmének nagy folyamataiban is szerep jut, s elméletileg elképzelhető beavatkozásuk a rákos típusú sejtegyensúly-megbomlási mechanizmusokba is. E jelenség azzal a hatással magyarázható, amelyet a proszttaglandinok a sejtenergia legfontosabb forrására, a ciklikus AMP nukleotidra gyakorolnak. Ezzel kapcsolatosan a legutóbbi kutatások kimutatták, hogy a proszttaglandinok megváltoztatják a ciklikus AMP sejten belüli koncentrációját. A pajzsmirigyben és a petefészkek sárgatestében a proszttaglandinok serkentik a termelt hormonok kiválasztását, s a tiroxin, illetve a progeszteron növekedéséhez vezetnek.

Más adatok azt bizonyítják, hogy jöllehet a proszttaglandinok növelik a sejten belüli ciklikus AMP-szintet, csökkentik egyes hormonok hatását, így például az adrenalin hatását a zsírszövetre. Ismeretes, hogy az adrenalin a sejt zsírtartalékait mozgósítja. A proszttaglandinok ugyancsak az energogén nukleotidon keresztül hatnak: csökkentik a ciklikus AMP-szintet a zsírsejtekben. Hasonló hormontevékenység-csökkentő hatás tapasztalható a vesében is, ahol a proszttaglandinok megakadályozzák az anti-diuretikus hormon vízvisszaszerző tevékenységét.

Eltérően a hormonoktól, amelyek *fajlagosan hatnak*, csupán bizonyos szövetekre (amely tény abban tükröződik, hogy a ciklikus AMP tevékenységét csupán azokban a szövetekben módosítják, amelyekben élet-tani hatásukat kifejtik), a proszttaglandinok hatása *nem differenciált*. Ebből következik, hogy nem rendelkeznek szöveti fajlagossággal, s e szempontból nem felelnek meg azoknak az alapvető követelményeknek, amelyek szerint hormonoknak nevezhetnénk őket; jelenlegi tudásunk szerint átmenetet képeznek a hormonok és a neuroszekretumok között.

A proszttaglandinok intim hatásmechanizmusának tanulmányozása igen nagy fontosságú, különösen, ha figyelembe vesszük, hogy olyan jelentős energetikai töltöttségű sejtrészecskéket befolyásolnak, mint a ciklikus AMP, valamint a sejtgépezet számára létfontosságú kalcium ion. Általános energetikai hatásuknak tulajdoníthatóan a legtöbb szövet és szerv életébe nem specifikusan beavatkozhatnak, legalábbis elméletileg erre lehet következtetni. Mint említettük, a különböző proszttaglandinok különböző hatásúak, s az aktív formák kevésbé aktivakká vagy az élet-tani folyamatok beindítása szempontjából teljesen eltérő tulajdonságokkal rendelkező proszttaglandinokká alakulhatnak át.

A proszttaglandinok szerepének általánosítása csábító gondolat a szakemberek számára; hasonló vállalkozásra nem egy példát hozhatnánk fel az utóbbi évtizedek felfedezéseivel — különösen biokémiai felfedezéseivel — kapcsolatban. De bármely általános elmélet esetében figyelembe kell venni, hogy az élő szervezetek differenciált reaktivitással rendelkeznek — különben az elmélet csak elmélet marad, s a gyakorlatban nem érünk vele semmit. Ebben az összefüggésben érdemes megemlítenünk egy új elméletet, mely az aszpirin és a proszttaglandinok kölcsönhatásával kapcsolatosan az aszpirines kezelést időszerűsíteni látszik.

Hogyan hat az aszpirin? E kérdésre 1900 óta, amióta Felix Hofmann szintetizálta az acetyl-salicilsavat (az ún. aszpirint) — nincs pontos válasz. 1971 óta a kérdés újra az érdeklődés középpontjában áll, mivel ekkor Vane doktor és munkatársai az angliai Royal College-ban megkísérelték kapcsolatba hozni az aszpirin hatását a proszttaglandinokkal. A kutatások a proszttaglandinok gyulladáskeltő hatásából indultak ki, s a gyakorlati eredmények azt a gondolatot vetették fel, hogy aszpirin ellensúlyozhatja a különféle fájdalmas állapotokban (pl. ízületi gyulladások esetében) túlsúlyban termelt proszttaglandinok nem kívánatos hatását.

Az aszpirin hatásmechanizmusának összekapcsolása a proszttaglandinokkal kiszélesítette e gyógyszer klinikai felhasználhatóságát. Így például, mivel a proszttaglandinok abortuszt idéznek elő, a szintézisüket gátló aszpirin e hatást megakadályozhatja. Ugyanakkor azonban a fogamzást is meggátolhatja, ha a nő a fogamzás időszakában aszpirint szed, mert ez megakadályozhatja azokat a méhben lezajló folyamatokat, amelyek elősegítik a spermatozoidák bejutását a petesejtbe a méhcsatornán keresztül. Ime az aszpirin alkalmazásának lehetősége a szaporodás körében. Egy másik lehetőség abból adódik, hogy a szemsérülések esetében kiváltott proszttaglandinok növelik az intraokuláris nyomást, tehát súlyosbíthatják a betegség lezajlását; az aszpirin azonban, gyulladásgátló hatásának köszönhetően, segítségünkre lehet a baj leküzdésében.

Mindezekből az következik, hogy ha az aszpirin hatásmechanizmusa a proszttaglandinokkal van kapcsolatban, igazolódik „csodagyógyszer“ jellege, amellyel a köztudat több évtizeddel ezelőtt felruházta. Nem szabad azonban figyelmen kívül hagynunk *veszélyes hatását* sem, mely különösen a fekélyeseknél előálló gyomorvérzésben és egyéb diffúz hajszálteres vérzésekben nyilvánul meg. Az ilyen negatív hatásokat bármely új — vagy újra forgalomba hozott — gyógyszer esetében igyekeznek eltussolni, s ugyanez az eléggé el nem ítéhető dolog tapasztalható az aszpirinnel kapcsolatban is egyes országokban. Egy eléggé „légbőlkapott“, bizonyos vonatkozásaiban Vane doktor adataira támaszkodó táblázat közlése a *New York Times*-ben például csupán az Egyesült Államokban 20 milliárd tablettára növelte az évi aszpirinfogyasztást. Mint egy nemrég tartott kongresszuson Bergström professzor megjegyezte: a proszttaglandinok tanulmányozása jobban fellendítette az aszpirin kereskedelmet, mint a tudományt.

A fentebb vázlatosan ismertetett tények és adatok csupán a biológiai kutatás fellendülésének egyik szakaszát hivatottak tükrözni, melynek eredményei nagyrészt a fizikai-kémiai kutatómódszerek tökéletesítésének tudhatók be. Az alkalmazott biológia hatalmas léptekkel halad előre, hála azoknak a kitűnő technikai eszközöknek és felszereléseknek, melyeket a fizikusok és vegyészek bocsátanak a biológusok és orvosok rendelkezésére.

A proszttaglandinok terén még nem tartunk az adatok szintetizálásánál; a kutatások az *elemző szakaszban* vannak. A jövő eredményei mutatják majd meg, hogy — az újságírók kifejezésével élve — a proszttaglandinok „bűvös köre“ létrehoz-e valamilyen új, univerzális „csodagyógyszert“, avagy sem.