



Acta Pharmaceutica Hungarica 38. 49—57 (1968.)

## A GYÓGYSZERKUTATÁS FEJLŐDÉSE ÉS ÚJABB IRÁNYAI

VÁLYI-NAGY TIBOR

A gyógyszerhatások objektív megismerésére irányuló törekvések első kísérletei az ókori görög és római orvostudományban jelentkeztek először. *Hippokratesz*, de különösen *Galenus* voltak azok, akik az akkori uralkodó világnézet alapján csoportosították a gyógyszereket, sőt *Galenus* már azon meggyőződését fejezte ki, hogy a drogok — amelyekből készült gyógyszerek jó részét róla elnevezte ma is galenikumoknak hívjuk — sok ballasztanyag mellett tartalmazzák az aránylag csak kicsiny mennyiségben jelenlevő igazi hatékony princípiumokat. E tekintetben *Galenus* több mint 1000 évvel megelőzte korát. Zseniális meglátását csak a XIX. század hatalmas természettudományi fejlődése igazolta, amikor szerves kémiai módszereket vezettek be a galenusi készítmények hatóanyagainak tanulmányozására és előállítására.

Alapvetően új megismerések birtokába jutott az emberiség a növényi és állati hatóanyagok izolálásával és a kapott tiszta, kristályos termékek vegyi szerkezetének felderítésével. A fejlődésnek ezen a fokán tarthatatlanná váltak a gyógyszerhatások magyarázatára szolgáló régebbi misztikus elképzelések és helyüket mindinkább a racionális természettudományi szemlélet foglalta el. Valójában tehát a XVIII. század tudósainak felvilágosult szemlélete teremtette meg azt az eszmei talajt, mely többek között a gyógyszer tudomány fejlődését is megindította és mely fejlődésnek napjainkban is tanúi lehetünk.

A vázolt szemléleti átalakulás mellett, konkrétan a fiziológiai ismeretek rohamos fejlődése mind metodikailag, mind elméletileg további lendületet adott a gyógyszerhatások racionális vizsgálatára és magyarázatára.

Az ismeretek rohamos gyarapodását a fiziológia pionirjai — mint *Ludwig*, *Berthold*, *Du Bois Raymond*, *Thiry*, *Gaskell*, *Jaquet*, *Langendorff*, *Parlov*, *Starling* és sokan mások — az élőállat legkülönbözőbb funkcióinak tanulmányozását lehetővé tevő kísérleti módszerek kidolgozásával érték el.

Ezen az elméleti és metodikai talajon nőtt ki és fejlődött naggyá az experimentális farmakológia *Bucheim* és *Schmiedeberg* laboratóriumaiban a múlt század derekán. Az új diszciplína az orvostudomány szerves részévé vált és elkülönült nevelőzüleitől: a materia medicától és a fiziológiától. A farmakológiai tudomány megalkotói azt a célt tűzték maguk elé, hogy a diszciplína keretében a gyógyszerek hatására létrejövő azon fiziológiai változásokat ismerjenek meg, melyek a terápiás effektusért felelősek. *Bucheim* és *Schmiedeberg* idejében e folyamatok tanulmányozása kizárólag fiziológiai módszerekkel történt. Később fokozatosan speciális farmakológiai módszerek alakultak ki, melyek viszont — retrograde — ismét termékenyítőleg hatottak a fiziológia, a kísérletes biológia, a kórélettan és sok más tudomány területén. Ezáltal tisztázódhattak

és fejlődhetnek a mai színvonalra a vegetatív idegrendszer, a neuromuscularis transmissio, a perifériás mozgató és érző idegek működésére vonatkozó ismereteink.

A fiziológiához hasonlóan más tudományágak, így a szerves kémia, a biofizika, de különösen a biokémia eredménye s a gyógyszerhatások tanulmányozására történő alkalmazása merőben új területeket nyitott meg a farmakológiai kutatás számára. Ahogyan fokozódtak ismereteink az intermedier anyagcsere-reakciók lényegére vonatkozóan, úgy egyre inkább előtérbe kerültek az anyagcserét szabályozó mechanizmusok kérdései is.

A biokémiai farmakológiától — mint a farmakológia egyik legfiatalabb hajtásának kifejlésétől — éppen a gyógyszerkutatás legégetőbb kérdéseinek megoldását várjuk, mint pl. a gyógyszerhatások specifikitásának, elektíválásának, megoszlásának és eliminációjának a megértését. E fogalmak egzakt módszerekkel történő vizsgálati bepillantást engednek a gyógyszer-tulérzőkenység, a megszokás és a rezisztencia kiküszöbölésének racionális lehetőségeire.

Az idők folyamán fokozatosan megismert anyagcsereutak figyelembevételével, tisztán racionális megfontolások alapján már eddig is számos gyógyszer felfedezése vált lehetővé. Ez a kutatási irányzat a pszichofarmakonok, anti-metabolitok és egyes kemoterapeutikumok vizsgálatainál különösen sok sikert eredményezett. Másrészt a gyógyszerhatások biokémizmusának tanulmányozása eddig új, merőben ismeretlen anyagcsereutak felderítéséhez vezetett. A szulfanilamidok hatásmechanizmusának kutatása során vált ismerté a folsav szerepe a nukleinsavak anyagcserejében. Ezek az eredmények kiinduló pontjai lettek a tumorgátló hatású folsav-antagonisták szintézisének.

A gyógyszerekkel szembeni érzékenységre magyarázatul szolgál átalakulási termékek vizsgálata. Régóta ismert a hím és nőstény rágesálok megkülönböztetett érzékenysége strichninnel szemben. A lebontási termékek vizsgálata rámutatott arra, hogy ezért a jelenségért a nőstények csekélyebb gyógyszer-átalakító enzimaktivitása tehető felelőssé. Számos, mindennap használt gyógyszerrel tudtuk meg, hogy a mikroszomiális „drogenzimek” aktivitását serkentik [1]. Leginkább tanulmányozott a fenobarbitál, amely a központi idegrendszerre kifejtett hatása mellett az endoplazma-reticulum finom és durva szemcsés állományának arányát az előbbi javára változtatja meg. Ezért fenobarbitál-előkezeléssel számos hatóanyag — amelynek átalakulásáért a mikroszoma finom szemcsés állományában levő drogenzimek felelősek — toxicitása és farmakológiai hatása megváltozik aszerint, hogy a nagyobb mennyiségben képződött átalakulási termék kevésbé, vagy erősebben toxikus a kiindulási termékénél. Ez újabb oldalról közelítette meg a gyógyszer-szinerizmus kérdését.

Az izotóppal jelzett gyógyszerek megoszlásának követése subcellularis particulumokban fontos információt szolgáltat a klasszikus farmakológiai módszerekkel észlelt változások mélyebb okainak megismeréséhez. Ennek egyik példáját illusztrálja az *I. táblázat*, amelyen látható, hogy három daganatellenes hatóanyag milyen százalékos arányban oszlik meg a tumoros szövet citoparticulumai között.

A táblázat adataiból kitűnik, hogy az alkilező típusú Thio-Tepa és Degranol megoszlása igen nagy hasonlatosságot mutat és eltér az aktinomycinétől. A daganatos szövet rezisztenciájának a kérdését új megvilágításba helyezi az a tény, hogy a  $^{14}\text{C}$ -Degranol megoszlása az érzékeny és rezisztens tumor cytoparticulumaiiban azonos.

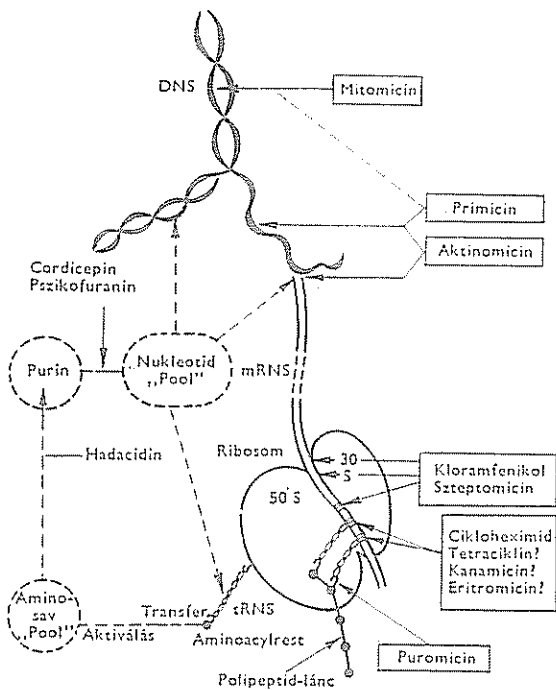
Ez idő szerint már sok gyógyszerre vonatkozóan tisztázódott az általuk befolyásolt anyagcsereút. A pszichofarmakonok hatásának tanulmányozása a monoaminoxidáz-rendszer jelentőségére mutatott rá [5]. Ezen ismeretek birto-

	<sup>3</sup> H-Aktinomycin	<sup>14</sup> C-Thio-Tepa	<sup>14</sup> C-Degranol	
	Máj	Máj	Yoshida-tumor	
			érzékeny	reszistens
Mag .....	73%	22%	29%	26%
Mitochondrium .....	4%	12%	9%	9%
Mikroszoma .....	4%	8%	4%	4%
100 000 × g Supernatans .....	19%	58%	58%	61%
	H. Weissbach és mtsai (2)	R. W. Ruddon és mtsai (3)	Válypi-Nagy és mtsai (4)	

kában gyors kiválogató rendszert vezettek be, amelyeknek széles körű alkalmazása segítségével újabb nagy hatású vegyületek kiszűrését tették lehetővé. A biokémiai farmakológia vizsgálómódszereinek alkalmazása tette lehetővé annak a megállapítását, hogy egyes hormonok miként változtatják meg a m-RNS templatot. Ez az észlelés magyarázatául szolgál a hormonoknak a specifikus fehérjeszintézisre gyakorolt hatására vonatkozóan.

Az elmúlt 5 év során az antibiotikumok hatásmódjával foglalkozó irodalom mind tartalmi értékében, mind volumenében rohamos fejlődést mutatott. Ez lehetővé tette az antibiotikumok által létrehozott intracelluláris anyagcsere-folyamatok gátlásának értékelését és rendszerbe foglalását. A következő ábrán néhány részletesebben tanulmányozott antibiotikum támadási pontját kívánom ismertetni.

Ha az ábrán feltüntetett antibiotikumokat aszerint kívánjuk csoportosítani, hogy milyen típusú anyagcsere-folyamatot függesztenek fel, akkor helyesen járunk el talán ha azt mondjuk, hogy vannak olyan antibiotikumok, melyek főleg a sejt makromolekuláival — így pl. nukleinsavakkal és fehérjékkel — lépnek kölcsönhatásba, s vannak olyanok, melyek a makromolekulák felépítését lehetővé tevő prekursor-anyagok szintézisét függesztik fel. Mivel a makromolekulák felépítése és lebontása között fennálló dinamikus egyensúly az életfolyamatok alapvető szükségessége az anyagcsere-lánc bármely pontján történő zavar a sejt életének krízisét okozhatja. Kihatásaiban tekintve a zavar lehet reverzibilis, vagy irreverzibilis. Sőt egyre több adat áll rendelkezésünkre, hogy a sejtekben olyan biokémiai rendszerek is működnek, melyek egyes károsító anyagok hatását — külön-



1. ábra. A különböző antibiotikumok támadáspontjai a sejtek cytoparticulumaiban

nösen a DNA sérüléseit — reparálni képesek [6, 7]. Ábránkon — mely alap-  
elgondolásaiban *Parthiertől* [8] származik — a be nem keretezett antibiotiku-  
mok a prekürzorszintéziseket függesztik fel, a bekeretezett pedig a makro-  
molekulák töltési viszonyainak vagy hidrogén kötéseinek megváltoztatásával  
tudják e funkcióit gátolni.

Ki szeretném emelni, hogy a DNS-sel reagáló antibiotikumok száma az  
utóbbi két év kutatásai eredményeként egy további képviselővel — a primi-  
cinnel — emelkedett. Ezt az antibiotikumot 1954-ben izoláltam *Uri és Szilágyi*  
[9] segítségével a Debreceni Orvostudományi Egyetem Gyógyszertani Intéze-  
tében egy *thermopolyspora*-törzs fermentátumából. A primicin hatásmechaniz-  
musával először *Blum* [10] a Duke Egyetem (USA) foglalkozott. Megállapí-  
totta, hogy ez a guanidin strukturájú polioxivegyület az aktinomicinhez ha-  
sonlóan kötődik az *Euglena*-sejtek DNS-ához, miközben gátolja azok szapo-  
rodását. *Blum* vizsgálatai arra is utalnak, hogy a primicin elsősorban az egy-  
fonalú DNS-láncokhoz kötődik.

*Daróczyval* [11] nemrégén kimutattuk, hogy a primicin az emlősök máj-  
szövetében kortizonnal indukálható triptofánpiroláz-enzim *de novo* szintézisét  
felfüggeszti. Ez a hatás a DNS funkciójának gátlása folytán következik be.  
Megállapítottuk azt is, hogy a primicin más élőszervezetek fehérjeszintézisét  
is megzavarja. Emellett szól az a tapasztalatunk, hogy ez az antibiotikum még  
szubtoxikus koncentrációkban is meggátolja a  $^{14}\text{C}$ -leucin beépülését a *B. sub-*  
*tilis* fehérjéibe. Hogy ezen utóbbi hatás hátterében megint csak a sejt DNS-ával  
történő specifikus kölcsönhatás áll, azt az a tény bizonyítja, hogy a primicin a  
 $^{14}\text{C}$ -timidin beépülését a sejtek DNS-ába erőteljesen gátolja, míg a  $^{14}\text{C}$ -uridin  
beépülése az RNS-ba gyakorlatilag érintetlen a primicin jelenlétében [12].  
A primicin DNS-on tapasztalható támadási pontját bizonyítja végül a negatív  
DNS-oldatok termodenaturációs görbéinek jellegzetes alakulása is. A primi-  
cin említett biokémiai hatásai alapján megalapozottnak látszik az a feltevés,  
hogy ez az antibiotikum a DNS „messenger” RNS-szintetizáló képességének  
gátlása útján állítja meg a sejtek fehérjeképzését.

A primicin mindezen tulajdonságai talán egy újabb alkalmazási területet  
nyithatnak meg számunkra, esetleg olyan megbetegedésekben, melyek hát-  
terében kóros fehérjeszintézis áll.

A gyógyszerkutatásnak vannak azonban olyan területei is, melyeken a klasz-  
szikus farmakológia módszerei már nem képesek megfelelő információk szol-  
gáltatására. Az ilyen kutatások jellegzetes példáját a daganatok fejlődését gátló  
vegyületek felkutatása és ezekkel folyó hatásmód-vizsgálatok képezik.

Régebben a daganatokra ható vegyületek kiválogatása és farmakológia jel-  
lenzése a morfológiai módszerektől eltekintve lényegében véve csak a transz-  
plantálható állat-tumorerő méreteinek vagy súlyának regisztrálásából álltak.  
Az ilyen típusú vizsgálatok azonban csak a dózis és a hatás közötti összefü-  
gésekre adhattak választ anélkül, hogy a hatásmód finomabb jellemzését  
lehetővé tették volna. Szerkezetileg különböző vagy éppen egymással kémiai  
rokonságban álló vegyületek cytostatikus hatásaiban az egyazon tumorfé-  
leségen fennálló jellegzetességeket csak biokémiai paraméterek változásainak  
összehasonlításával és a farmakológiai hatás alapján történő értékelésével álla-  
píthatták meg.

A klasszikus farmakológia és toxikológia ezek többségének csupán rendki-  
vüli toxicitását regisztrálja, anélkül azonban, hogy a hatás lényegét jellemeznék.  
Sőt továbbmenve, az az elképzelés, hogy a rosszindulatú daganatos betegsé-  
gek jövőbeni leküzdése remélhető a már szintén klasszikussá vált ehrlichi el-  
vek alapján álló kemoterápia segítségével, napjainkban már egyre inkább való-  
színűtlenné válik. A világ nagy rákkutató intézeteiben elvégzett, sok százezerre

tehető vegyület vizsgálatával nyert tapasztalatok tanúsága arra utal, hogy a rákbetegséget nem lehet egyetlen, köznapi értelemben vett kemoterapiásan ható vegyület segítségével meggyógyítani. Nagymértékben valószínűsíti ezt a nézetet a biokémikusoknak az a megállapítása, hogy a malignus sejtek anyagcseretípusai nem mutatnak *kvalitatív* különbségeket a normális sejtekhez viszonyítva. Ez a felismerés nagyrészt értelmetlenné teszi a vak válogatás alapján álló kutatást újabb és újabb daganatgátló vegyületek felé, hiszen az ehrlich-i elvek alapján álló kemoterápia „*conditio sine qua non*”-ja a gazdaszervezet és az azt elárasztó kórokozó anyagcseretípusai között fennálló kvalitatív különbségek létezésében áll. Éppen ellenkezőleg: az a felismerés, hogy a malignus sejt anyagcserefolyamataiban a normálsejtekhez viszonyítva nagy szabályszerűséggel előforduló kvantitatív eltérések tapasztalhatók, világosan és egyértelműen megszabják a jövő kutatás irányzatát. Eszerint figyelmünket egyre inkább a sejtek biokémiai szabályozó mechanizmusainak jobb megértésére kell összpontosítanunk, mert az elmondottak alapján csaknem biztosra vehető, hogy a malignitás okát éppen a biokémiai anyagcsereutakat magasabb szinten összerendező szabályozó mechanizmusok zavarában kell keresnünk.

Ennek a szemléletnek fényében értékelve az elmúlt évtizedek ún. daganatkemoterapiás eredményeit a látszat és átmeneti hatások gondos elemzésével értékes munkahipotézist állíthatunk magunk elé, merőben új típusú daganatfejlődést gátló anyagok felkutatására.

Legyen szabad e nézetem illusztrálására az intézetünkben végzett kutatások néhány érdekes eredményét bemutatnom [13].

A Chinoin kutatólaboratóriumában *Institoris* és *Horváth* [14] által előállított új típusú cytostaticumok — a dibrómhexitek — közelebről a dibrómdulcit [15] képezték vizsgálataink kiindulópontját. E cytostaticumok mind az experimentális tumorok, mind az emberi myeloid leucosisos gyógyítása területén szereztek nemzetközi elismerést. Hatásmódjuk elemzése során — sok anyagcsereút érintése mellett — azt tapasztaltuk, hogy a dibrómdulcit az iránta érzékeny Yoshida-tumorban, legfőképpen pedig a malignus sejt nukleinsav-anyagcseréjében okoz sajátos egyensúlyzavart. Ez a jelenség valószínűleg a normális sejtekben is bekövetkezik, ezekben azonban egyrészt a létrejövő egyensúlyzavar kihatásaiban kevésbé jelentősnek látszik, vagy másrészt az is lehetséges, hogy a normálsejt-típusok inkább képesek *reparálni* a dibrómdulcit által okozott károsodást. Mindez azt jelenti, hogy a dibrómdulcit szelektíven toxikusabb hatású a Yoshida-tumorsejtre, mint a gazdaszervezet sejtjeire.

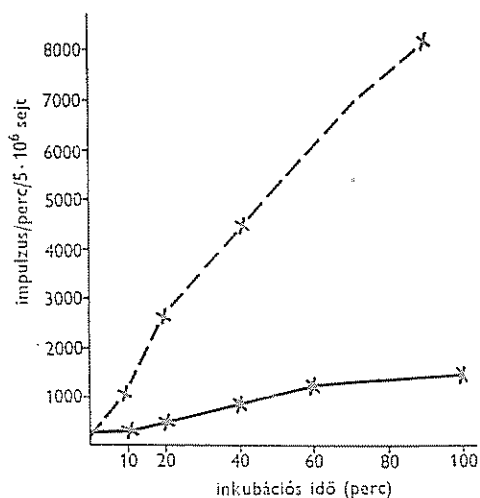
Az általunk kimutatott nukleinsav-anyagcseré-zavar egyik jellegzetességét a 2. ábra mutatja.

E kísérletünk eredménye azt bizonyítja, hogy a dibrómdulcit minimális koncentrációja megakadályozza a  $^{14}\text{C}$ -timidin beépülését a kemoterapeutikummal szemben érzékeny Yoshida-tumorsejtek DNS-ába. Ugyanakkor azt a meglepő tapasztalatot szereztük, hogy a  $^{14}\text{C}$ -orotsav beépülése az érzékeny Yoshida-tumor RNS-ába nemhogy megszűnik, sőt igen jelentősen fokozódik a cytostaticum hatása következtében (3. ábra).

Az előbbiekkal azonos kísérleti feltételek között újabban végzett vizsgálataink azt mutatják, hogy a  $^{14}\text{C}$ -timidin beépülésének gátlása, illetőleg a  $^{14}\text{C}$ -orotsav beépülésének fokozódása nem jön létre olyan tumorsejtekben, melyek a dibrómdulcitra rezisztens Yoshida-tumorból származnak. Ez a tapasztalat megerősíti azt a feltevésünket, hogy a dibrómhexitolok hatására a Yoshida-tumorsejtekben létrejövő sajátos nukleinsav-anyagcseré-zavarnak kauzális jelentősége van a szóban forgó cytostaticum hatásának kifejlődésében.

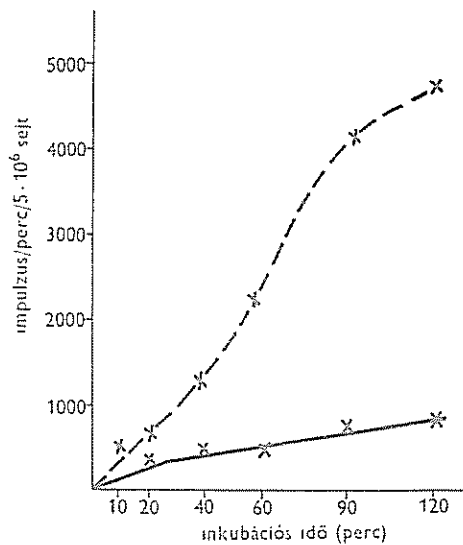
Vizsgálati eredményeink szerint tehát az érzékeny Yoshida-sejt DNS-ának — minden valószínűség szerint a dibrómdulcit alkilező hatása következtében

létrejött — károsítása egy olyan zavart idéző elő, mely a nukleinsavak arányos bioszintézisében mutatkozó összhangot megbontja. Arra gondolok, hogy az összhang megszűnésének — legalábbis ez esetben — a malignus sejt életére letális kihatású szokatlan, vagy hibás — „kóros” — RNS-szintézis beindulása lesz a következménye. A sejtek DNS-ján bekövetkező alkilező hatás *önmagában véve* tehát még nem kell, hogy feltétlenül megpecsételje az életfunkciók sorsát, vagyis a DNS-nak lehetnek olyan alkilezési reakciói is, melyek a makromolekula funkcióját inkább módosítják, mint egyértelműen bénítják. Az ilyen típusú hatásokat létrehozó vegyületek felkutatása és vizsgálata további lényeges felismerésekhez vezethet.



2. ábra. <sup>14</sup>C-timidin beépülése a Yoshida-sensitiv tumorsejtek triklórecetsavas csapadékába.

— — — = Kontroll,  
 ————— = Dibrómdulcital 100 µg/ml



3. ábra. A <sup>14</sup>C-orotsav beépülése a Yoshida-sensitiv tumor triklórecetsavas csapadékába.

———— = Kontroll,  
 — — — = Dibrómdulcital 100 µg/ml

Úgy látszik tehát, hogy a malignus sejt teljes pusztulásához vezető folyamat háttérében a DNS funkcióját irányító, illetőleg szabályozó mechanizmus kicserése áll, melyet az érzékeny tumorsejt nem képes elviselni. Ez a mechanizmus nagyfokú változékonyságra képes. Erre mutat az is, hogy idővel mind az emberi tumorsejtekben, mind az experimentális Yoshida-sejtekben a DNS zavart funkciója a dibrómdulcital jelenlétében is megszűnik. Más szóval a sejtek rezisztenssé válnak a cytostaticummal szemben. Mi azonban bízunk abban, hogy a dibrómdulcitalra érzékeny sejtekben felismert sajátos nukleinsav-anyagcsere-zavar további konzekvenciáinak felismerése után értékes információkat kaphatunk a rezisztencia kifejlődéséért felelős „recovery” jelenség belső okainak megértéséhez. E mechanizmus lényeges vonásainak megértése racionális szempontokat adhat a szerves vegyész részére további tumorgátló vegyülettípusok struktúrájának megtervezésekor.

A gyógyszerkutatás egy másik olyan területe, melynek folytatásához speciális biológiai-biokémiai szemlélet és metodika alkalmazása nélkülözhetetlen, az ionizáló sugárzások biológiai hatásait módosító anyagok kutatása terén jelentkezett. A kérdés ezen a területen a sugárbetegségek gyógyításával kapcsolatban vetődik fel. E betegség rendkívül komplex, sok faktorból összetevődő

szindróma. Kétségtelen azonban, hogy a szindróma primum movense a sugárhatással szemben érzékeny sejt alapvető anyagcsere-folyamatainak sajátos zavara, mely végül is az érintett sejt pusztulásához vezet. Ismeretes, hogy bizonyos farmakonok segítségével — főként olyanokkal, melyek aminotiol- vagy izotiouronium-szerkezetűek — az ionizáló sugárkárosodások kóros hatásait csökkenthetjük. Gyakorlati szempontból azonban ezek jelentősége csekély, mert alkalmazási lehetőségeik ez idő szerint még erősen korlátozottak. Intézetünk egyik munkacsoportja [16, 17, 18] az aminotioloik hatásait *E. coli*-sejtmodellel elemezve bizonyítékot szolgáltatott arra, hogy e vegyületek döntően azért csökkentik az élő szervezet sugárérzékenységét, mert képesek arra, hogy anyagcserejüket sajátos módon megváltoztassák. Sikerült kimutatnunk, hogy a farmakonok radioprotektív hatásának erőssége a sejt szaporodási ciklusától messzemenően függ [19]. Más szóval: ezeknek az anyagoknak a hatása szorosan összefügg a sejt anyagcseretípusával [20]. Ezt az a konkrét kísérleti adatunk bizonyítja, mely szerint az aminotioloik sugárvédő hatása csak a sejtek logaritmikusan oszlási szakaszában érvényesül. Ezzel szemben a sejtpopuláció ún. stacioner fázisában az aminotioloiknak nincs számottevő protektív hatása. Ez utóbbi megállapításhoz hozzá kell még fűzni azt is, hogy ez utóbbi anyagcsere-állapotban levő sejtek már eleve érzéketlenebbek az ionizáló sugárak biológiai hatásaival szemben. A jelenség kvantitatív viszonyainak tisztázása során kiderült, az aminotioloik hatása azzal magyarázható, hogy a logaritmikusan fázisban levő sejtek anyagcserejét a stacioner fázishoz hasonló állapotba hozza [21]. Ezáltal a sugárzásra maximálisan érzékeny, logaritmikusan fázisban levő sejtek a sugárhatással szemben gyakorlatilag rezisztens stacioner fázisra jellemző sejtekké alakulnak át [22]. Az aminotioloik e hatása reverzibilisnek bizonyult. Hatásukat ugyanis a sejtek egyszerű kimosásával meg lehet szüntetni. A ciszteinnel ez a „fáziszátranzformáló” hatása — más biológiai paramétereket, pl. a sejtek clon-képességét vizsgálva — toxikusan gátló, éspedig reverzibilisen gátló hatásban is megnyilvánul.

Azt a tényt, hogy az aminotioloik hatására valóban az egyik anyagcsereforma a másik anyagcsereformára történő átalakulása zajlik le, az is bizonyítja, hogy az aminotioloik hatására a DNS/RNS arány kvalitatíve a sejtek stacioner fázisára jellegzetes értéket vesz fel. Ez a folyamat tulajdonképpen a sejtek fiziológiai öregedése során is bekövetkezik. A változás konkrétan a gyógyszerhatásra létrejövő surplus DNS megjelenésében mutatkozik meg, mely egyébként típusosan az ún. „unbalanced growth” állapotára mutató jelenség [23].

Nem kétséges, hogy a makromolekuláris jelenségek hátterében a sejtek kénanyagcserejének szabályozó szerepe gyanítható. Sokan hajlamosak ma a szulfhidril-ditiol redoxrendszert felelőssé tenni ezen hipotetikus szabályozó működésért. Bár bizonyos jelek sok tekintetben alátámasztják a szulfhidril-ditiol rendszer fontosságát, a kérdés valójában, mégis lényegesen bonyolultabb. Méréseink szerint a stacioner fázis sejtjei — tehát a sugárzás szempontjából rezisztens sejtek — rendelkeznek a legmagasabb szabad SH-tartalommal, ugyanakkor a lag-fázis sejtjeiben, amelyek a sugárzás szempontjából a legérzékenyebbek, legélelkenyebbek a kénanyagcsere, amit izotopkén beépítésével bizonyítottunk [22]. Ez a tény arra vall, hogy a sejtekben uralkodó SH/S—S arány önmagában véve még nem dönti el a sugárhatást elszennvedő sejtek további sorsát. A gyógyszerkutatók szempontjából döntő fontosságú lenne a különböző biológiai állapotban levő sejtek által szintetizált kénvegyületek izolálása és ezek biológiai hatásainak megvizsgálása.

Az előbbieken néhány példán keresztül illusztrálva kíséreltem meg bemutatni a farmakológia egyik ágának gondolatvilágát és fejlődését. A farmakológia biokémiai irányzata nem öncélú tudományos tevékenység. Célkitűzése,

amint láttuk egyrészt a gyógyszerhatások jobb megértése, másrészt a biokémiai módszerek és gondolkodásmód segítségével olyan információk szerzése, melyek racionális alapot szolgáltathatnak új típusú gyógyszerek megalkotásához. A *Bernheim* és *Schmiedeberg* által megalapozott klasszikus farmakológiai elvek és módszerek hatalmas lépésekkel vitték előre a gyógyszerkutatást. Hasonlóképpen az *ehrlich*i elvek által kijelölt úton történő következetes haladás számos, régebben meg nem álmódott sikerhez vezetett. Új gyógyszereink lehetővé tették azt, hogy az emberiséget pusztító legveszedelmesebb fertőző betegségeket korlátok közé szoríthattuk. Általános érvényű igazság azonban, hogy egyes problémák megoldása nyomban új problémákat szül. Ez utóbbi igazság frappánsan megmutatkozott a gyógyszer tudomány fejlődése folytán beállott új helyzetben a klinikai orvostudomány területén. Modern gyógyszerek kiterjedt alkalmazásba vétele nélkül soha nem ismerhettünk volna meg olyan fogalmakat, mint amilyenek a gyógyszerek metabolizmusa, a speciális gyógyszerreceptorok, a szelektív terápiás és toxikus hatások stb. Ugyanezt mondhatjuk a gyógyszerek rezisztenciájának problémáira vonatkozóan is. E fogalmak értelmezése és lényegük megismerése azonban a klasszikus farmakológia munkamódszereivel már nem volt lehetséges. A klasszikus farmakológia módszerei ugyanis a szervi funkciók vizsgálatára megfelelőek, de e sejtek sajátos funkcióváltozásaira már nem adnak kielégítő felvilágosítást. Szükségessé vált tehát farmakológiai szemléletünk kiszélesítése, melyen keresztül lehetővé vált a makromolekulák szintjén lejátszódó funkcióváltozások vizsgálata. Mindez azonban a kérdésnek csak egyik oldalát vetíti elénk. A kérdés másik oldala az, hogy ma az érdeklődés középpontjában álló számos betegség, így az organikus pszichózisok, az autoimmun betegségek, a malignus daganatok, az arteriosclerosis hatékony gyógyszereinek felkutatása csak a sejtek biológiai és biokémiai mechanizmusát tekintetbe vevő gondolkodásmóddal remélhető.

**ÖSSZEFOGLALÁS.** Szerző részben az irodalomból merített, részben saját vizsgálati eredményeiből kiindulva a biokémiai farmakológia alapcélkitűzéseit és lehetőségeit elemzi. Rámutat azon fontos kölesönhatásokra, melyek a gyógyszerek és makromolekulák között a szervezetben bekövetkeznek.

Példaként az általuk felfedezett egyik antibiotikumnak a primicinnek DNS-val alkotott komplex vegyületét említi, mely megzavarja a sejt-DNS által vezérelt RNS szintézist. Egy másik gyógyszer molekula a dibrómdulcít a malignus sejtek nukleinsav anyagcserejében hoz létre sajátos változást. Ez abban nyilvánul meg, hogy a DNS szintézis gátlása mellett egy RNS frakció szintézise abnormálisan felfokozódik. A felhalmozódott RNS-féleség valószínűleg nem „messenger” típusú, mert szintézise acinomyein D-vel nem függeszthető fel. Szerző a dibrómdulcít nukleinsav anyagcserejére kifejtett hatása és citotoxikus tulajdonsága között párhuzamot von.

A biokémiai farmakológia egyik további fontos kutatási célja a sugárprotektív anyagok felderítése és ezek hatásmódjának megértése felé irányul. A közlemény hangsúlyozza az SH gyököt tartalmazó protektív hatású vegyületek és a sejtek életciklusával összefüggő anyagcsere állapot jelentőségét.

**IRODALOM.** 1. *Conney, A. H.* és mtsai: *J. Pharmacol. exp. Ther.* 130, 1 (1960). — 2. *Weissbach, H.* és mtsai: *Cancer Res.* 26, 1832 (1966). — 3. *Ruddon, R. W., Mellert, L.B.*: *Cancer Chemotherapy Reports.* 39, 7 (1964). — 4. *Vályi-Nagy, T., Jeney, A., Szabó, J.*: Nemzetközi Chemoterapiás Kongresszus Kiadványa. Bécs (1967). — 5. *Pletscher, A., Gey, K. F., Zeller, P.*: Fortschritte der Arzneimittelforschung. Vol. 2, 417. (Ed: Jucker, E.) Basel, Birkhäuser (1960). — 6. *Haynes, R. H.*: *Rud. Res. (Suppl.)* 6, 1 (1966). — 7. *Lett, J. T.* és mtsai: *Nature.* 214, 790 (1967). — 8. *Parthier, B.*: *Die Pharmazie* 20, 465 (1965). — 9. *Vályi-Nagy, T., Üri, J., Szilágyi, I.*: *Nature.* 174, 1105 (1954). — 10. *Blum, J. J.*: *Arch. Biochem.* 111, 635 (1965). — 11. *Vályi-Nagy, T., Daróczy, A.*: *Biochem. Pharmacol.* 16, 1051 (1967). — 12. *Békési, I.*: Személyes közlés (1965). — 13. *Jeney, A., Vályi-Nagy, T., Szabó, J.*: Nemzetközi Chemoterapiás Kongresszus kiadványa. Bécs (1967). — 14. *Institatoris, L., Horváth, P., Csányi, E.*: Proc. of the II. Intern. Chemother. Conf. Neaple. Ed. Karger, Basel 247 (1961). — 15. *Kellner, B., Németh, L., Horváth, I., Institatoris, L.*: *Nature.* 213, 402 (1967). — 16. *Hernádi, F., Nagy, Zs., Kovács, P., Vályi-Nagy, T.*: *Acta Microbiol. hung.* 13, 13 (1966). — 17. *Nagy,*



Zs., Hernádi, F., Kovács, P., Vályi-Nagy, T.: Third. Intern. Cong. of Rad. Res., Cortina d'Ampezzo (1966). — 18. Nagy, Zs., Kovács, P., Balázs, Cs., Hernádi, F.: Biochem. Pharmacol. In press. — 19. Nagy, Zs., Hernádi, F., Kovács, P., Vályi-Nagy, T.: Rad. Res. In press. — 20. Grinsberg, D. M.: Rad. Res. 28, 708 (1966). — 21. Hernádi, F., Nagy, Zs., Vályi-Nagy, T.: Radiobiol. Symp. and Fifth Ann. Meeting of the European Soc. for Rad. Biol., Spindleruv Mlyn (1967). — 22. Nagy, Zs., Hernádi, F., Kovács, P., Vályi-Nagy, T.: Nature. In press. — 23. Billen, D.: Biochim. biophys. Acta. 72, 608 (1963).

Т. В а й н - Н а д ь: Развитие и новые направления исследования лекарственных препаратов.

Исходя из литературных данных и результатов своих исследований автор анализирует основные цели и возможности биохимической фармакологии. Он указывает на важные взаимодействия, наступающие между лекарственными препаратами и макромолекулами в организме.

В качестве примера автор упоминает комплексное соединение открытого ими антибиотика, примидина с ДНК которое мешает синтезу РНК управляемому ДНК клетки. Другое лекарственное соединение дибромдулеит вызывает своеобразное изменение в обмене нуклеиновой кислоты малигновых клеток. Это проявляется в том, что наряду с торможением синтеза ДНК ненормально усиливается синтез фракции РНК по всей вероятности принадлежащей к типу „мессенджер“ так как его синтез нельзя приостановить актиномицином D. Автор указывает на параллельность между действием дибромдулеита на нуклеиновый обмен и его цитотоксическими свойствами.

Дальнейшей очень важной целью исследований в области биохимической фармакологии является разведка лучезащитных веществ и выяснение их механизма действия. Сообщение подчеркивает значение состояния обмена веществ связанного с защитным соединением содержащим радикал ОН и физиологическим циклом клеток.

T. V á l y i - N a g y : *Development and new trends in drug research.*

The fundamental aims and possibilities of biochemical pharmacology are reviewed. Emphasis is made on the discussion of interactions between drugs and macromolecules in the organism.

As an example the complex disturbing the synthesis of the RNS in the cell controlled by DNS between primycin and DNS is mentioned. Another drug, the dibromoduleit, changes the nucleic acid metabolism of the malignant cells: besides the inhibition of DNA synthesis the synthesis of a RNA fraction is increased abnormally. The accumulated RNA is probably of non-messenger type, since its synthesis can not be quenched by actinomycin D.

Parallellity between the action of dibromodulein on the metabolism of nucleic acid and citotoxic property.

A further important aim of the biochemical pharmacology is to discover radiation protective substances and to understand the mechanism of the activity. The importance of protective compounds and metabolism in connection with the lifecycles of cells is emphasized.

T. V á l y i - N a g y : *Die Entwicklung und die neuen Richtungen der Arzneimittelforschung*

Der Verfasser erörtert in Anlehnung an die Literatur und eigene Forschungsergebnisse die grundsätzlichen Zielsetzungen und die Möglichkeiten der biochemischen Pharmakologie. Er verweist auf jene bedeutenden Wechselwirkungen, die im Organismus zwischen den Arzneistoffen und den Makromolekeln zustandekommen.

Als Beispiel wird die Komplexverbindung des von ihnen entdeckten Antibiotikum Primycin und der DNS erwähnt, die die durch die Zell-DNS gesteuerte RNS-Synthese der Zelle stört. Ein anderes Pharmakon, das Dibromduleit ist in stande eine spezifische Veränderung im Nukleinsäure-Stoffwechsel der malignen Zellen herbeizuführen. Dies kommt darin zur Geltung, dass bei Inhibition der DNS-Synthese die Synthese einer bestimmten RNS-Fraktion enorm gesteigert wird. Die angehäuften RNS-Art sollte kein Messenger sein, da ihre Synthese durch Actinomycin D nicht aufgehoben werden kann. Der Verfasser stellt die Einwirkung des Dibromduleit auf den Nukleinsäure-Stoffwechsel und seine cytostatische Aktivität in Vergleich.

Eine weitere wichtige Forschungsrichtung der biochemischen Pharmakologie besteht in der Entdeckung und der Aufschlüsselung der Wirkungsweise von strahlenschützenden Stoffen. In diesem Zusammenhange wird die Bedeutung der SH-Gruppe-haltigen protektiven Stoffe und der jeweiligen Stoffwechsellage der Zelle hervorgehoben.

(Debreceni Orvostudományi Egyetem, Gyógyszertani Intézet, Debrecen)