

Reprodukciós endokrinológiai és farmakológiai kutatások a Szegedi Tudományegyetemen

A XX. században a világon populációs robbanás következett be, melynek eredményeként napjainkban 9 milliárd felett van a lakosság száma. Ez a jelenleg azonban nem homogén. Vannak földrajzi területek (Afrika, távol-keleti országok), ahol a népesség száma oly mértékben növekedett, hogy a lakosság eltarthatósága vált veszélyeztetetté. Más országokban, például Európa területén a lakosság elöregedése tapasztalható, mely az időskorúak eltarthatóságát veszélyezteti.

A jelenség megoldása rendkívül összetett. Társadalmi, kulturális, gazdasági intézkedések, valamint az orvostudomány eredményeinek alkalmazása jelenthetik a megoldást. Az Egészségügyi Világszervezet évtizedek óta alkalmazza a családtervezés – Family Planning – fogalmát. A pozitív családtervezés jelenti az infertilitás más néven meddőség diagnosztikáját és terápiáját az ovulációs, indukciót és a különböző aszisztált reprodukciós technikákat. A negatív családtervezés az ovulációt gátló fogamzásgátló készítményeket, a barrier eszközöket, valamint a méhen belüli eszközöket alkalmazza. Mind a pozitív, mind pedig a negatív családtervezés endokrinológiai, valamint farmakoterápiás módszereket alkalmaz az elméleti kutatásban, a klinikai diagnosztikában és terápiában egyaránt.

A reprodukciós endokrinológia az endokrinológia azon speciális területe, mely a női és férfi fertilitás fiziológiáját és patofiziológiáját tanulmányozza. A hypothalamus-hypophysealis-célszerv tengely azon peptid és szteroid hormonjait vizsgálja (GnRH, FSH, LH, hPRL, TSH, ösztrogének, gesztagének, T3, T4), melyek alapvetően fontos szerepet játszanak a szaporodás-biológiai folyamatokban.

A reprodukciós farmakológiához tartozik a koraszülés terápiája is, mely – kissé önkényesen – a pozitív családtervezés kategóriájába sorolható.

A II. világháborút követően Batizfalvy professzor nyugdíjba vonulása után Szontágh Ferenc iskolaalapító tevékenysége új korszakot nyitott a Szegedi Szülészeti és Nőgyógyászati Klinikán. Karizmatikus személyisége kiváló szervező-készséggel párosult. Nevéhez fűződik az orális antikonceptíviensek kifejlesztése és klinikai bevezetése. Tevékenysége folytán a hatvanas évek elején forgalomba került a Richter Gedeon Gyógyszergyár által kifejlesztett első magyar hormonális fogamzásgátló tableta, az Infecundin, mely alig néhány évvel később

követte a Gregory Pincus által a világon elsőként az Amerikai Egyesült Államokban bevezetett (Enovid).

Nyelvtudása és kitűnő kapcsolatteremtő készsége révén az általa vezetett klinika széleskörű nemzetközi kapcsolatokat épített ki. Igazgatósága idején a Női Klinika a WHO kutatóközpontja lett (WHO Collaborative Research and Training Center), ami azt jelentette, hogy a klinika számos nemzetközi multicentrikus kutatási programban vett részt, mint például a hormonális fogamzásgátló módszerek, a prosztaglandinok és az antiprogeszteron klinikai alkalmazása, valamint a fémmel medikált és a levonorgestrel (LNG) tartalmú intrauterin fogamzásgátló eszközök klinikai vizsgálata.

A WHO támogatásának köszönhetően önálló, magas színvonalú, a legkorszerűbb műszerekkel ellátott kutatólaboratórium szolgálta a klinikai kutatóprogramokat és diagnosztikát, melyet Morvay József, majd Falkay György és 2000-ben bekövetkezett megszűnéséig Földesi Imre vetetett.

Szintén a WHO támogatásának köszönhetően ösztöndíjasként a Diczfalusy Egon vezette stockholmi Reprodukciós Endokrinológiai Kutatóintézetben, a híres Karolinska Intézetben dolgozott Bártfai György, Falkay György és Zalányi Sámuel az 1970-es években, akik a hormonális fogamzásgátlók endokrin hatásait és a férfi gonádok endokrin működését kutatták. A WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction, különösen az 1970-es és 1980-as években Diczfalusy Egon támogatásának köszönhetően, a klinika több mint 3 évtizeden keresztül számos klinikai kutatómunkában kapcsolódott a nemzetközi élvonalhoz. További, igen jelentős együttműködésre és ragos publikációkra lehetőséget adó kapcsolat volt – ugyancsak az 1970-es években – a Csapó Árpád vezette Reproductív Endokrinológiai Osztállyal való együttműködés az Egyesült Államokban (Washington University, St. Louis). Ebben az intézetben a korai és középidős terhesség, illetve vetélés endokrin hátterét, ezen belül úttörőként a progeszteron és antiprogeszteron hatású vegyületek diagnosztikus és terápiás szerepét vizsgálták. A Csapó Árpád vezette intézetben dolgozott ösztöndíjasként Herczeg János, majd Resch Béla. A Yale Egyetem (New Haven, CT, USA) Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika Huszár Gábor által vezetett Andrológiai kutatórészlegével, Szöllősi János andrológiai munkacsoportja kooperált, több fiatal kolléga rövidebb hosszabb tanulmányúton járt a Yale-en. A Kaáli Nagy Géza meghívására amerikai tanulmányúton járt Bártfai György jelentős nemzetközi kapcsolatot épített ki az Albert Einstein College of Medicine IVF Központjával és a Kaáli doktor által New Yorkban alapított – elsősorban arteficiális reprodukciós módszereket alkalmazó – klinikával is.

Szontágh professzor halála után Sas Mihály lett a Női Klinika igazgatója. Nevéhez fűződik a gyermek-nőgyógyászati endokrinológia megalapozása, amely úttörő jelentőségű volt Magyarországon. Sas Mihály Kovács Lajossal megírta a gyermek- és serdülő-nőgyógyászat első hazai kézikönyvét. Foglalkozott a serdülő lányok hormonális fogamzásgátlásával is (Sas, Kovács 1984). Új rendszert dolgozott ki az infertilitás kivizsgálására, így annak integráns részévé tette az andrológiát. Az andrológiai laboratórium megalapításával nemcsak a női meddőség, hanem a meddő házaspárok komplex vizsgálata vált lehetővé.

Munkatársaival részletesen vizsgálta a Clomiphen citrát farmakokinetikáját és metabolizmusát. Behatóan tanulmányozta a szülés, a korai gyermekágy és a tejelválasztás hormonális változásait. Összefüggést mutatott ki az újszülöttkori hyperbilirubinaemia, valamint az anyatejben szekretálódó szteroid hormonok között. A prolaktin fertilitásban, valamint a terhességben betöltött szerepét Sas Mihály, Koloszar Sándor és Godó György vizsgálta. Terápiás protokollt dolgoztak ki a hyperprolaktinaemiás infertilitás bromokriptinnel történt kezelésére, melynek eredményeként korábban hosszú évekig meddő házaspároknál terhesség következett be (Godó és mtsai. 1989). Godó György és Kertész Ágnes a prolaktint mint stresszhormont tanulmányozták a nőgyógyászati műtétek során. Kimutatták a prolaktin és a kortizol közötti szoros korrelációt, melynek alapján módosították a nőgyógyászati műtétek során alkalmazott aneszteziológiai protokollt. Falkay György és Bárfai György nevéhez kapcsolódik egy diagnosztikus teszt kidolgozása a korai burokrepedés kimutatására. A placenta által termelt ún. extrapituiter prolaktin jelentős mennyiségben van jelen a magzatvízben. Amennyiben a hüvelyváladékban magas koncentrációban mérhető a prolaktin, az a korai burokrepedés egyértelmű bizonyítéka.

A Farmakológiai Intézet Experimentális Kardiológiai munkacsoportja, melyet Papp Gyula vezetett, és a Női Klinika közötti kooperációs kutatási programban abortumokból izolált magzati szíveken elektrofiziológiai paramétereket regisztráltak, valamint vizsgálták a magzati szív farmakológiai reaktivitását. Eredményeik ma is alapvetőek és helytállóak az experimentális farmakológiában. Feltárták, hogy a humán magzati szív hogyan reagál a cardiotonikumokra és egyéb gyógyszerekre, melynek fontos gyakorlati információt is jelentenek a terhesség alatti gyógyszeres kezelésben. Ebben a munkában Resch Béla vett részt, aki vizsgálatait doktori disszertációban foglalta össze.

Az antepartum kardiokardiográfia témakörben Bárfai György írt kandidátusi disszertációt 1983-ban (Bárfai 1983), majd 15 évvel később, az MTA doktori disszertációjának is a kardiokardiográfia és a magzat-anya kommunikáció volt a témája (Bárfai 1999).

A WHO által szervezett multicentrikus klinikai vizsgálatokban a Női Klinika is részt vett, melynek során a prosztaglandinok szerepét tanulmányozták a vetélésindukcióban. Eredményeik hozzájárultak egy nemzetközileg elfogadott és a klinikai gyakorlatban alkalmazható terápiás protokollhoz. Ez a munka Szontágh Ferenc, Szabó Elek, Resch Béla, Herzeg János és Bártfai György nevéhez fűződik (Szontágh és mtsai. 1972). Falkay György in vitro inkubációs rendszerekben tanulmányozta a prosztaglandinok bioszintézisét, metabolizmusát a terhes humán uterusban és placentában. Eredményei kandidátusi értekezésében realizálódtak 1981-ben.

Sas Mihály professzor után Kovács László vette át a klinika irányítását. Igazgatói tevékenysége alatt a nemzetközi kapcsolatok jelentősen bővültek. A WHO-val az együttműködés tovább erősödött. A WHO reprodukciós program szervezésében több alkalommal szerveződött kongresszus nemzetközi részvétellel. Ezek közül a legjelentősebb: „25 years of achievement with the WHO Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction a Symposium to celebrate the 25th anniversary of WHO-HRP and its Collaborative Centres” 13–14 October, 1997, Szeged, Hungary.

A koraszülés diagnosztikája és terápiája napjaink egyik legnagyobb szülészeti kihívása. Gyakorisága 6–16%. A terápiában tocolyticumként a beta2-adrenerg receptor agonistákat alkalmazták először. Kovács László és munkacsoportja Magyarországon elsőként alkalmazta a bétamimetikumokat (terbutalin, fenoterol) a korai fájástevékenység és koraszülés terápiájában.

A klinikofarmakológiai vizsgálatokkal párhuzamosan experimentális állatkísérletes modellen kiderült, hogy azok a bétamimetikumok a leghatásosabbak, melyek a prosztaglandinok bioszintézisét is gátolják. Ezen eredményekre alapozva Falkay György részletekbe menően molekulás farmakológiai módszerekkel tanulmányozta az adrenerg receptorok szerepét a terhes humán uteruson. Eredményeit MTA doktori értekezésében foglalta össze 1995-ben.

A 80-as években a Russel Uclaf gyógyszergyár kifejlesztett egy új antiprogesztogént az RU-486 jelzésű molekulát, melyet Mifepriston néven regisztráltak Franciaországban. A Mifepriston antiprogesztogén és antiglükokortikoid hatással rendelkezik, a progeszteron és glükokortikoid receptorok kompetitív antagonistája. A várható menstruáció elmaradása esetén alkalmazva igen korai abortuszt indukál. Az eredeti koncepció szerint kiválthatja az orális antikoncepcienseket. Egyszeri dózisban alkalmazva a menstruáció bekövetkezik. Előnyét abban látták, hogy az orális antikoncepciens mindennapi bevitelével nem kell terhelni a szervezetet. Ennek klinikai vizsgálásában a WHO genfi központjának reprodukcióval foglalkozó osztálya komoly szerepet vállalt.

Az első klinikofarmakológiai vizsgálatokat Szegeden és Stockholmban végezték. Az eredményeiket a két munkacsoport közösen publikálta (Kovács és mtsai. 1984). Mint első klinikai vizsgálat idézettsége 1000 felett van. Mivel a Mifepriston abortív szer, visszaélésekre is adhat alkalmat, ezért a szakmai közvéleményben viharos vitákat váltott ki, elsősorban etikai szempontok miatt. Azok a gyógyszergyárak, melyek új antigesztagén kifejlesztésén dolgoztak, leállították a kutatást. Ezen az sem segített, hogy az ún. Jeruzsálem-deklaráció szerint egyéb indikációs területen is alkalmazhatók (pl. Cushing-szindróma) az antigesztagén és antiglikokortikoid hatású szteroidok. A Mifepristont több országban regisztrálták (pl. USA). Ezen gyógyszer alkalmazásán alapul a gyógyszerrel végzett terhességmegszakítás, mely nemzetközi vizsgálatokkal bizonyítottan kíméletesebb a terhesség első 63 napjában, mint a sebészi beavatkozás, például a vacuum aspiráció. Ma az európai országok többségében ezt a módszert alkalmazzák. Magyarországon a mai napig nem került forgalomba.

A klinika az országban elsők között kapott szülészeti-nőgyógyászati ultrahangkészüléket. Ebben a témában született Pál Attila kandidátusi disszertációja, aki megelőzően Jugoszláviában járt tanulmányúton, majd Németországban volt Humboldt-ösztöndíjas.

Földesi Imre Németországban, Freiburgban volt tanulmányúton és a humán granulóza sejtek működését tanulmányozta és ezt a munkát folytatta hazaérkezése után, ebből a témából írta meg PhD-disszertációját 2000-ben.

A „Reprodukciós egészség” című PhD program az Egyetem Doktori Iskolájának egyik sikeres területe. Ezt a programot először Kovács László, majd az elmúlt 8 évben Bártfai György vezeti. Eddig több mint 30 sikeres PhD védés köthető a programhoz. Új kutatási terület a fogágybetegségek és a koraszülés közötti kapcsolat vizsgálata, mely a Fogászati Klinikával közösen végzett vizsgálatokon alapul.

Az FP5 Európai Unió pályázat keretében az SZTE Női Klinika kutatócsoportja Bártfai György vezetésével 8 európai ország egyikeként bekapcsolódott az European Male Ageing Study (EMAS) programba. A program keretében 2002–2010 között elsősorban a férfi öregedés endokrinológiai aspektusait tanulmányozták 400 önként jelentkező 40–80 év közötti férfin úgy, hogy az első mintavételt követően öt év múlva ismét megvizsgálták a résztvevőket. Ezen európai tanulmány résztvevőjeként epidemiológiai, endokrinológiai, táplálkozás-élettani és genetikai vizsgálati eredmények születtek, a legjelentősebb endokrinológiai vonatkozású megállapításokat a New England Journal of Medicine folyóiratban közölték.

A meddőség kialakulásában fontos szerepe van a kóros testsúllynak. Az obesitás mind a nők, mind a férfiak esetében a fertilitási képesség csök-

kenéséhez vezet. 1995-ben Falkay György a Női Klinika laboratóriumának vezetőjétpályázat útján kinevezték a Gyógyszerésztudományi Kar Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetébe mint tanszékvezető egyetemi tanárt. Az intézet kutatási programja az experimentális reprodukciós farmakológia lett. A Női Klinikával közösen elnyert Rochefellerpályázat megteremtette a kutatás műszeres és anyagi feltételeit.

A reprodukciós farmakológia témakörben az intézetben folyó kutatások fő irányvonala a korai fájástevékenység és a koraszülés terápiájában alkalmazható új potenciális tocolyticumok kifejlesztése. Az eddiginél hatásosabb új uterus relaxánsok (tocolyticumok) fejlesztése napjaink sürgető aktualitása.

Bár számos tocolyticus hatású szer áll a klinikusok rendelkezésére (magnézium, bétamimetikumok, gesztagének, kalciumcsatorna blokkolók, oxytocin antagonisták, prosztaglandin szintetáz gátlók) a koraszülés gyakorisága nem javult az elmúlt évtizedekben. Hazánkban 8,2% és 11,8% között ingadozik (KSH). Jelenleg is 6–16%.

A koraszülöttellátás óriási terhet jelent a neonatológiai ellátásban. Ma a klinikai gyakorlatban alkalmazott tocolyticumok közül csak egy van, az oxytocin antagonistát atosiban, melyet kimondottan a koraszülés terápiájára kifejlesztettek ki. A többi egyéb indikációs területen alkalmazott szer (pl. bétamimetikumok, kalciumcsatorna blokkolók), melyek uterus relaxáns hatással is rendelkeznek.

Az ok a gyógyszeripar érdektelensége. A koraszülés terápiás időtartama 3–4 hét. Ez természetesen nem hoz annyi profitot, mint a krónikus, egy életen át tartó betegségek kezelése (pl. hypertonia, diabetes, neurodegeneratív kórképek). Mindazonáltal új, hatásosabb tocolyticumok fejlesztése a reprodukciós farmakológiát művelők számára napjaink kihívása.

A kutatási koncepciónak új támadáspontot (target) kell találni új hatásmechanizmusú tocolyticumok fejlesztéséhez. A nehézség abban van, hogy a szülést, az uterus kontraktilitását szabályozó ismereteink hiányosak. Terhesség alatt a corpus relaxált, a cervix kontrahált (zárt) állapotban van. Szüléskor egy robbanásszerű változás következik be: a corpus kontrahál, a cervix dilatál. Amennyiben ez korábban következik be, koraszülésről beszélünk. Jelenlegi ismereteink szerint a következő szabályozó mechanizmusok vannak involválva az uterus motoraktivitásának szabályozásában: oxytocinrendszer, adrenergrendszer, prosztaglandinok, ösztrogének, gesztagének, gyulladásszerű mediátorok.

Farmakológiai logika szerint, ha a bétamimetikumok relaxálják az uterust, az alfa-adrenerg receptor antagonistáknak szintén relaxációt kell kiváltani terhes uteruson. A Gyógyszerhatástani Intézetben igazolták a feltételezést

állatkísérletes vizsgálatokkal. Előnyei a bétamimetikumokkal szemben: nincs deszenzitizáció, alkalmazható hipertóniás terhességben is. Később kimutatták, hogy az alfa1A-adrenerg receptor altípus fontos szerepet játszik a terhes uterus kontraktilitásának szabályozásában paktányban. Humán uterusban az alfa1B-adrenerg receptoroknak van kiemelt szerepe. Alfa1B-adrenerg receptor szelektív antagonistáknak potenciális tocolyticum lehet a jövőben (Ducza és mtsai. 2005).

A bétamimetikumokat ma is alkalmazzák a koraszülés terápiajában. A kezelés kezdetén az uterus kontrakcióit drámaian csökkenti, azonban 24-48 óra után a hatás elmarad és gyakran ún. rebound hatás következik be. Izo-lált terhes patkány uterus modellen azt találták, hogy az elektromos erőter ingerléssel kiváltott ritmikus kontrakciókat a béta2-izgató terbutalin a terhesség előrehaladtával egyre kisebb intenzitással gátolja. Eredményeik alapján a terhes patkány uterusban a bétareceptorok deszenzitizációja spontán végbe-megy. Kimutatták ennek mechanizmusát is. A bétamimetikumok csökkentik a G-protein aktivációt, mely progeszteronfüggő (Gáspár és mtsai. 2005).

Hisztokémiai vizsgálatok alapján ismert a terhes uterus adrenerg denervációja. A Gyógyszerhatástani Intézet munkacsoportja ezt funkcionális vizsgálatokkal is igazolta. Idegingerlés hatására fokozatosan eltűnik az alacsony frekvenciájú ingerlésre adott kontrakciós válasz. Hasonló eredményekre jutottak ún. szuperfúziós vizsgálatokkal is. Ez azonban nem jelenti azt, hogy az uterus nem reagál katekolaminokra, mivel kimutatták az ún. non-synapticus adrenerg receptorok jelenlétét a terminusban lévő patkányuterusban (Zupkó és mtsai. 2005).

Az intézet eddigi farmakológiai vizsgálatai alapján kimondható az az általános elv, miszerint a tocolyticus hatású anyagok, melyek az uterus relaxációját eredményezik a cervixet kontrahálják (zárt cervix). A jelenség pontos mechanizmusa még nem ismert. Feltételezhető, hogy új támadáspontú tocolyticumoknál is érvényesül a feltárt jelenség.

Kimutatták, hogy az alfa2-adrenoreceptorok stimulálása nem csökkenti az uterus motoraktivitását. Az altípusszelektív alfa2A, valamint alfa2C adrenerg receptor agonisták azonban potenciális tocolyticumok lehetnek a jövőben.

A klinikai terápiában előnyben részesítik az ún. kombinált terápiát. Erre legjobb példa a hipertónia kezelése, melynek során pl. az ACE-gátlót, kalciumcsatorna blokkolót és bétablokkolót kombinációban alkalmazzák. Előnyei: több támadásponton hat, az egyes alkotórészek dózisa csökkenthető, ennek következtében csökkennek a mellékhatások. Ezen elv alapján a Gyógyszerhatástani Intézetben vizsgálták a klinikai gyakorlatban alkalmazott tocolyticumok kombinációját különös tekintettel a gesztagénekre.

Kimutatták, hogy mind a hormonálisan indukált, mind a lipopoliszachariddal indukált gyulladásoz állatkísérletes koraszülési modellen a progeszteronnal vagy 17 α -OH-progeszteronnal kombinált terbutalin és salmeterol tocolyticus hatása megduplázódott. Elképzelhető, hogy a humán tocolyticus terápiában alkalmazott beta2-agonisták hatása is jelentősen fokozható gesztagénnel (Gálik M. és mtsai. 2008).

A kombinációban alkalmazott nifedipin, terbutalin és progeszteron esetén azt találták, hogy a nifedipin tocolyticus hatását a progeszteron csökkentette, ugyanakkor a terbutalin-nifedipin kombináció szignifikánsan fokozta az uterus relaxációját terhes patkányokon. Azonban ez a szinergizmus csak akkor érvényesül, ha a nifedipin adása megelőzte a terbutalinét. A kísérletekkel igazolt mechanizmus szerint a bétamimetikum aktiválja a G proteineket, fokozódik az intracelluláris cAMP, mely protein kináz A-t aktivál, foszforilálódik a kalciumcsatorna, mely kontrakciót indukál, csökken a nifedipin relaxációs hatása. Amikor a nifedipinkezelés után kapja az állat a terbutalint, a nifedipin blokkolja a kalciumcsatornákat, a terbutalin nem tudja az aktiválni. Humán vizsgálatok szükségesek a feltárt szinergizmus igazolására a jövőben. Amennyiben a feltárt jelenség humán vonatkozásban is beigazolódik, terápiás jelentősége lehet a koraszülésben (Hajagos-Tóth 2009).

A terhesség indukálta diabetes mellitus az egyik leggyakoribb gestációs komplikáció (7%). Kevés információ van azonban a myometrium kontraktilitásáról gesztációs diabetesben. Vizsgálták a streptozotocin indukált diabetes mellitusban a terhes patkány uterus motoraktivitását elektromos térerő ingerléssel, valamint uterotonicumokra és tocolyticumokra adott farmakológiai reaktivitást. Azt találták, hogy experimentális diabetesben a myometrium adrenerg denervációja szignifikánsan hamarabb következik be, és növekszik a myometrium oxytocin érzékenysége, mely koraszüléssel jár. Lényegében a terhesség indukálta diabetesben az uterusban ún. diabeteses neuropathia alakul ki, mely feltehetően humán vonatkozásban is érvényesül, mivel a koraszülési ráta ebben a populációban jelentősen nagyobb. Figyelembe véve, hogy az endogén oxytocin felszabadulás és az oxytocin receptorok denzitása is emelkedett, tocolyticumként az oxytocin antagonistá atosiban alkalmazása javasolt (Spiegl és mtsai. 2009).

A koraszülések kb. 50%-ának oka az intrauterin gyulladás, mely az esetek jelentős százalékában a burokrepedés következménye. Vizsgálták a terhes patkányokon kiváltott adjuváns arthritis hatását a myometrium adrenerg funkcióira. A gyulladásoz csoportban szignifikánsan csökkent az elektromos erőtérrel indukált myometrium kontraktilitása, valamint a béta-adrenoceptor mediált relaxáció, ugyanakkor emelkedett az alfa-adrenoceptor által mediált kontrakció.

Amennyiben a feltárt jelenség humán vonatkozásban is bizonyítást nyer a gyulladásos eredetű koraszülésben, a bétamimetikumok alkalmazása nem javasolt, viszont alfa-adrenerg receptor blokkolók alkalmazása hatásos lehet.

A cAMP függő protein kináz az egyik legfontosabb szignálmechanizmus, mely szerepet játszik a myometrium relaxációjában. A béta2-receptor agonisták stimulálják a cAMP szintézist, a myometriumban a foszfodiészterázok inaktíválják a cAMP-t, a bétamimetikum relaxációs hatása lecseng. Az intézet munkahipotézise szerint a gyulladásos sejtekben legaktívabb foszfodiészteráz 4 altípus gátlásával a bétamimetikumok tocolyticus hatása fokozható. A szelektív foszfodiészteráz 4 inhibitor rolipram szignifikánsan fokozta a bétamimetikum tocolyticus hatását oxytocin indukált terhes humán és patkány uteruson in vitro. Az eredmények alapján a bétamimetikum + foszfodiészteráz 4 inhibitor kombináció hatásos lehet a korai fájástevékenység és koraszülés kezelésében.

A kalciumcsatornák fontos szerepet játszanak a simaizomsejtek membránpotenciáljának és kontraktilitásának szabályozásában. Az ATP-szenzitív K-csatornák ún. szulfonilurea receptorokat (SUR1, SUR2) tartalmaznak, melyhez K-csatorna openerek, ill. antagonisták kötődve modulálják a csatorna működését, ezáltal farmakológiai hatást fejtenek ki. Ebben a vizsgálatban meghatározták a SUR1 és SUR2 ontogenezisét terhes patkány uterusban RT-PCR, valamint western blot analízissel. Kimutatták mindkét SUR receptor jelenlétét. A SUR1 receptorok markánsan emelkednek koraterhességben, míg a SUR2 expressziója alacsony, és nem változik a terhesség alatt. Az ATP-szenzitív K-csatorna openerek (diazoxid, pinacidil) gátolták az oxytocin indukált kontrakciókat. Az ATP-szenzitív K-csatorna blokkoló glibenclamid antagonizálta a pinacidil és diazoxid indukált relaxációt. Ezen új támadáspont alkalmas lehet új, ún. „pinacidil like” vegyületek kifejlesztésére, melynek terápiás relevanciája lehet a koraszülés terápiájában a jövőben (Lovasz és mtsai. 2011).

Az ATP-binding cassette (ABC) transzporterek minden élő szervezetben expresszálódnak, és alapvető fontosságúak a membrán-transzport folyamatok szabályozásában. Felelősek az ún. multidrug-resistance kialakulásáért, mely a kemoterapeutikumok hatáscsökkenését jelenti. Fontos szerepük van a szervezetben lévő toxikus anyagok eliminálásában is. Az ABC transzporterek egyik nagy csoportja az efflux pumpaférfék, melyek közül az Abcg2 nagy mennyiségben expresszálódik a reprodukciós szövetekben (placenta, uterus, testis, ovárium). A dihydropyridin típusú kalciumcsatorna blokkoló nifedipint tartják ma az egyik leghatásosabb tocolyticumnak a klinikai praxisban. A nifedipin az Abcg2 efflux fehérje szubsztrátuma, ami azt jelenti, hogy a myometriális sejtekben lévő nifedipint az Abcg2 efflux fehérje „kipumpálja”, mely a tocolyticus hatást csökkenti.

A munkahipotézis szerint, ha az Abcg2 effluxpumpa aktivitását gátoljuk, a nifedipin tocolyticus hatása növelhető. Experimentális alkalmazásra rendelkezésre áll szelektív Abcg2 inhibitor a KO-134. Az *in vivo* kontraktilitás-vizsgálatok terhes patkányban az mutatták, hogy a nifedipin tocolyticus hatása KO-134-gyel előkezelt állatokon magasan szignifikáns a csak nifedipinnel kezelt (kontroll) csoporthoz képest. Az eredményekből azt a következtetést vonták le, hogy a humán terápiában is alkalmazható Abcg2 inhibitor és nifedipin kombináció alkalmazásával feltehetően igen hatásos tocolysis érhető el a jövőben (Lovasz és mtsai. 2013).

A leírt reprodukciós farmakológiai kutatások szorosan kapcsolódnak a Gyógyszerésztudományi Kar, Gyógyszertudományok nevű Doktori Iskola-hoz, melynek a Gyógyszerhatástani és Biofarmáciai Intézetben működő alprogramja a „Gyógyszerhatástan, biofarmácia, klinikai gyógyszerészet”. Reprodukciós farmakológiai témában eddig közel 20 PhD-értekezés született.

Irodalom:

- BÁRTFAI GYÖRGY: Antepartum kardiotokegráfia. Kandidátusi disszertáció, 1983.
- BÁRTFAI GYÖRGY: Paradigmaváltás a kardiotokegráfiaiban. MTA doktori disszertáció, 1999.
- DUCZA E., KORMÁNYOS Z., RESCH B.E., FALKAY G.: Correlation between the alterations in the mRNA expressions of the alpha1-adrenoceptor and estrogen receptor subtypes in the pregnant human uterus and cervix. *Eur. J. Pharmacol.* 528(1-3): 183-187. 2005.
- GÁLIK M., GÁSPÁR R., KOLAROVSKY-SIPICZKI Z., MÁRKI Á., FALKAY G.: Gestagen treatment enhances the tocolytic effect of salmeterol in hormone-induced preterm labor in the rat *in vivo*. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 198: 311-315. 2008.
- GÁSPÁR R., DUCZA E., MIHÁLYI A., MÁRKI A., KOLAROVSKY-SIPICZKI Z., PÁLDY E., BENYHE S., BORSODI A., FÖLDESI I., FALKAY G.: Pregnancy-induced decrease in the relaxant effect of terbutaline in the late-pregnant rat myometrium: role of G-protein activation and progesterone. *Reproduction* 130(1): 113-122. 2005.
- GODÓ G., KOLOSZÁR S., SZILÁGYI I., DARU S., SAS M.: Experience relating to pregnancy, lactation, and the after-weaning condition of hyperprolactinemic patients treated with bromocriptine. *Fertil. Steril.* 51: 529-531. 1989.

- HAJAGOS-TÓTH J., FALKAY G., GÁSPÁR R.: Modification of the effect of nifedipine in the pregnant rat myometrium: the influence of progesterone and terbutaline. *Life Sci.* 85(15–16): 568–572. 2009.
- KOVACS L., SAS M., RESCH B.A., UGOCSAI G., SWAHN M.L., BYGDEMANN M., ROWE P.J.: Termination of very early pregnancy by RU 486 – an antiprogesterone compound. *Contraception* 29: 399–410. 1984.
- LOVASZ N., DUCZA E., GÁSPÁR R., FALKAY G.: Ontogeny of sulfonyleurea-binding regulatory subunits of K(ATP) channels in the pregnant rat myometrium *Reproduction* 142(1): 175–181. 2011.
- LOVASZ N., DUCZA E., ZUPKO I., FALKAY G.: Increase of the uterus-relaxant effect of nifedipine by the Abcg2 efflux protein inhibitor KO134 in the rat in vivo. *In Vivo* 27(3): 363–369. 2013.
- SAS M., KOVÁCS L.: *Gyermek- és fiatalkori nőgyógyászat*. Medicina, Budapest, 1984.
- SERMONDALE N., FAURE C., FEZEU L., KOLOSZAR S., CZERNICHOW S. ET AL.: BMI in relation to sperm count: an updated systematic review and collaborative meta-analysis. *Human Reproduction Update* 19(3): 221–231. 2013.
- SPIEGL G., ZUPKÓ I., MINORICS R., CSÍK G., CSONKA D., FALKAY G.: Effects of experimentally induced diabetes mellitus on pharmacologically and electrically elicited myometrial contractility. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 36(9): 884–891. 2009.
- SZONTÁGH F., RESCH B., BÁRTFAI GY., HERCZEG J., TEKULICS A.: Prostaglandin PGF_{2a} hatása a terhes uterusra. *Orv. Hetil.* 113: 919–92. 1972.
- WU F.C., TAJAR A., BARTFAI G., FOLDESI I., FEJES I., JIANG M.: Identification of Late-Onset Hypogonadism in Middle-Aged and Elderly Men. *New England Journal of Medicine* 363(2): 123–135. 2010.
- Zupkó I., Csonka D., Falkay G.: A rat model for functional characterization of pregnancy-induced denervation and postpartum reinnervation in the myometrium and cervix: a superfusion study. *Reproduction* 130(1): 743–749. 2005.