



## TUDOMÁNYOS ISMERETTERJESZTŐ TÁRSULAT

1088 Budapest VIII., Bródy Sándor u. 16.

Postacím: 1431 Budapest, Pf. 176

Honlap: [www.iitnet.hu](http://www.iitnet.hu); [www.telc.hu](http://www.telc.hu)

Telefon: 327-8900, fax: 327-8901



### Beszámoló a Természet Világa OTKA- PUB I-106681/2012 kutatásismertető cikkpályázatról

Szerződésünk értelmében cikksorozatunkban az OTKA által támogatott kutatásokról számoltunk be a Természet Világa tudományos ismeretterjesztő folyóiratban. (Összeállításunkban felsoroltuk a közreadott cikkeket, szerzőiket és OTKA-számukat, s azokat a lapszámokat, amelyben az írások megjelentek.) A cikkek magas színvonalú ismeretterjesztő írások, melyek a más szakmabeliek számára is közérthetően mutatták be a hazai kutatások eredményeit. Arra törekedtünk, hogy minél több hazai kutatóműhelyben folyó munkát bemutassunk, minél több témakörben. A cikkek a folyóirat szerves részeként, de OTKA-embléma alatt, jól elkülönített területen jelentek meg, a vállalt 30 helyett 39 folyóiratoldalon. Ezen felül további 35 folyóiratoldalon közöltünk cikkeket OTKA-kutatásokról, olyanokat, amelyeket az év folyamán újonnan beszerzünk, s melyeket még nem tartalmazott a beadott munkatervünk. A cikkek a 2012. július – 2013. július közötti időszakban jelentek meg. A vállalt cikkeket honlapunkon az interneten is megjelentettük, OTKA-emblémával, elkülönített helyen.

Budapest, 2013. augusztus 30.

  
Staar Gyula  
vezető kutató

  
Piróth Eszter  
igazgató



# Természet Világa



A TUDOMÁNYOS ISMERETTERJESZTŐ  
TÁRSULAT FOLYÓIRATA

Megindította 1869-ben  
SZILY KÁLMÁN  
MAGYAR TERMÉSZETTUDOMÁNYI TÁRSULAT

A TERMÉSZETTUDOMÁNYI KÖZLÖNY  
144. ÉVFOLYAMA



2013. 7. sz. JÚLIUS

Magyar Örökség-díjas és  
Millenniumi-díjas folyóirat

Megjelenik  
az Országos Tudományos Kutatási  
Alapprogramok (OTKA, PUB-I 106/681),  
a Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala,  
az OTP Bank, valamint a Nemzeti  
Kulturális Alap támogatásával.  
A projekt az Európai Unió támogatásával, az Európai  
Szociális Alap társfinanszírozásával valósul meg.



Szellemi Tulajdon  
Nemzeti Hivatala



Főszerkesztő:

STAAR GYULA

Szerkesztőség:

1088 Budapest, Bródy Sándor u. 16.  
Telefon: 327-8962, fax: 327-8969  
Levelezési cím: 1444 Budapest S., Pf. 256  
E-mail-cím: termvil@mail.datanet.hu  
Internet: www.termeszettvilaga.hu  
vagy http://www.chemonet.hu/TermVil/

Felelős kiadó:

PIRÓTH ESZTER

a TIT Szövetségi Iroda igazgatója

Kiadja

a Tudományos Ismeretterjesztő Társulat  
1088 Budapest, Bródy Sándor utca 16.  
Telefon: 327-8900

Nyomtatás:

Infopress Group Hungary Zrt.

Felelős vezető:

Lukács Imre  
vezérgazdátó

INDEX25 807

HU ISSN 0040-3717

Hirdetéstételezés a szerkesztőségben

Korábbi számok megvásárolhatók:  
Tudományos Ismeretterjesztő Társulat  
1088 Budapest, Bródy Sándor utca 16.  
Telefon: 327-8995

e-mail: elhivas@eletestudomany.hu

Előfizetés:

Magyar Posta Zrt. Hírlap üzletig  
06-80-444-444  
hirlapelfozetes@posta.hu

Előfizetésben terjesztő: Magyar Posta Zrt.  
Árúvásárlásból a Lapker Zrt. árusítóbölclyein

Előfizetési díj:  
fél évre 3240 Ft, egy évre 6480 Ft

# TARTALOM

Szilágyi Krisztina: A Pannon Magbank .....	290
Aki Keplerrel lett fejezetem. Beszélgetés Pálffy Péter Pállal.	
Staar Gyula interjúja .....	294
Buránszkiné Sallai Márta: Ember és időjárás .....	300
Bősze Szilvia: A fehér pestis. Egy visszatérő ősi ellenfél .....	304
Csaba György: Egy elfeledett hormon .....	308
Egy kérdés és a válasz (LEVÉLSZEKRÉNY) .....	310
Simon Ágnes: Számítógépes gyógyszerkutatás .....	311
Jakucs Erzsébet: A gombák titkos története. Első rész .....	313
Farkas Alexandra-Szabó Ádám-Landy-Gyebnár Mónika: A légkörfénylés. Hazai megfigyelések .....	316
Both Előd: Az NGC 2467 csillaghalmaz és környezete .....	318
HÍREK, ESEMÉNYEK, ÉRDEKESSÉGEK .....	318
E számunk szerzői .....	321
Szili István: Hallstatti séták .....	322
ORVOSSZEMMEL (Matos Lajos rovata) .....	325
Szücs Péter: Mohainvázio Magyarországon? .....	326
Pátkai Zsolt-Simon André: Kármán-örvényisor Szent Ilona térségében .....	328
Bencze Gyula: Tudomány bulvármódról, titkok nélkül (OLVASÓNAPLÓ) .....	330
Kölcsei Tamás: Kertészek és méhészek. Hol az igazság? .....	332
Nemes László: A tudományos kutatás vegykonyhája (OLVASÓNAPLÓ) .....	334
FOLYÓIRATOK .....	335

*Cimképünk:* Az NGC 2467 csillaghalmaz és környezete (Forrás: ESO) – lásd cikkünket a 318. oldalon

*Borítólapunk második oldalán:* Halstatti séta (Szili István felvételei)

*Borítólapunk harmadik oldalán:* A tuberkulózis és az ember küzdelmének több állomása (Bősze Szilvia összeállítása)

*Mellékletünk:* A XXII. Természet–Tudomány Diák pályázat cikkei (Varga Márta, Fekete Eszter, Bakó Boglárka, valamint Kelemen Gréta írása), A XXIII. Természet–Tudo-

## SZERKESZTŐBIZOTTSÁG

Elnök: VIZI E. SZILVESZTER

Tagok: ABONYI IVÁN, BACSÁRDI LÁSZLÓ,  
BAUER GYÖZÖ, BENCZE GYULA, BOTH ELŐD, CZELNAI RUDOLF,  
CSABA GYÖRGY, CSÁSZÁR ÁKOS, DÜRR JÁNOS, GÁBOS ZOLTÁN,  
HORVÁTH GÁBOR, KECSKEMÉTI TIBOR, KORDOS LÁSZLÓ,  
LOVÁSZ LÁSZLÓ, NYIKOS LAJOS, PAP LÁSZLÓ,  
PATKÓS ANDRÁS, PINTÉR TEODOR PÉTER, RESZLER ÁKOS,  
SCHILLER RÓBERT, CHARLES SIMONYI, SZATHMÁRY EÖRS,  
SZERÉNYI GÁBOR, VIDA GÁBOR, WESZELY TIBOR

Főszerkesztő: STAAR GYULA

Szerkesztők:

KAPITÁNY KATALIN (yka@mail.datanet.hu, 327-8960)  
NÉMETH GÉZA (n.geza@mail.datanet.hu, 327-8961)

Tördelés: LewArt Design

Titkárságvezető:  
LUKÁCS ANNAMÁRIA



# Természet Világa

TERMÉSZETTUDOMÁNYI KOZLÓNY

144. évf. 7. sz.

2013. JÚLIUS

ÁRA: 650 Ft

Előfizetőknek: 540 Ft

- A FEHÉR PESTIS
- A PANNON MÁGBANK
- A LÉGKÖRFENYLÉS
- SZÁMÍTÓGÉPES GYÓGYSZERKUTATÁS
- TUDOMÁNY BULVÁRMÓDRA
- EGY ELFELEDETT HORMON
- PÁLFY PÉTER PÁL, AKI KEPLERREL LETT FEJEZETCÍM



BÖSZE SZILVIA

# A fehér pestis

## Egy visszatérő ősi ellenfél

A *Mycobacterium* genus legtöbb faja hasznos szaprofita mikroorganizmus nitrogénkötő aktivitásuk és más, mikroszervezetek tápanyagszükségleteit fedező szerves anyagot bontó képességük miatt. Elsősorban a talaj és a felszíni vizek lakói. Néhány *Mycobacterium* faj azonban az evolúció során kórokozóvá vált. Ezek között megkülönböztethetünk obligát és potenciális fakultatív (opportunist, alkalmi) patogéneket. A legjelentősebb kórokozó fajok a *Mycobacterium tuberculosis* komplexhez tartozó *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) és *M. bovis*. A komplex tagjai (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. bovis* bacillus Calmette-Guérin, *M. africanum*, *M. microti*, *M. canettii*, *M. caprae*) között virulenciájukat, valamint a gazdaszervezetet szerint számottevő különbségek vannak. Ezen fajok geneti-

posabb megismerését és pontosabb rendszertani besorolásukat.

A tuberkulózis (tbc, gümőkór, fehér pestis) a *M. tuberculosis* okozta fertőzés következtében megjelenő kórkép, amely kialakulhat bármelyik szervben, de a tüdő tbc a leggyakoribb. Az emberi fertőzések és kórképek megjelenéséért atipusos, illetve környezeti mycobacteriumok is felelősek lehetnek (1. táblázat). A legmodernebb molekuláris technikák alkalmazásával jelenleg közel másfél száz *Mycobacterium* genushoz tartozó fajt írtak le. A mycobacteriumok nemcsak a tüdőben, hanem a nyirokrendszerben, az ízületekben és egyéb szövetekben is elváltozást okozhatnak.

Az *M. tuberculosis* leggyakrabban csepp- és porfertőzést követően kerül a tüdőbe, ahol az alveoláris makrofágok (1. ábra), valamint

(csökkent anyagcseréjű, szinte „alvó”, nem osztódó) állapotban hosszú ideig életképes marad, és évtizedekig megtalálható a szervezetben a megbetegedés kialakulása nélkül.

A *M. tuberculosis* kórokozó 1–2 µm hosszú, 0,2 µm átmérőjű, pálcika alakú baktérium. A legtöbb *Mycobacterium*-faj lassan szaporodik, 12–24 óra az osztódási idő, így ezek a fajok (pl. *M. tuberculosis*, *M. avium-intracellulare*) laboratóriumi körülmények között (*in vitro* tenyészetek) 3–6 hét alatt képeznek telepeket (2. ábra).

### A tuberculosos a WHO adatainak tükrében és a hazai helyzet áttekintése

A tbc az egyik legrégebben ismert fertőző betegség, mely az emberiséget sújta, és napjainkban a legtöbb halálos áldozatot követelő baktérium okozta megbetegedés. A WHO (World Health Organization, Egészségügyi Világszervezet) 2011-ben napvilágot látott adatai szerint a Föld népességének 32%-a, azaz megközelítőleg 2 milliárd ember fertőzött *M. tuberculosis* baktériummal. A fertőzés nem jár együtt minden esetben az aktív tünetek megjelenésével. A baktériummal történt expozíciót követően (pl. beteg, köhögő pácienssel való találkozás) az emberek több mint 70 %-ánál nem alakul ki a betegség. A baktérium évtizedekig megtalálható a szervezetben és a megbetegedés tünetei nem jelentkeznek. Ebben az esetben látns fertőzöttségről beszélünk (1. ábra). A látns fertőzöttek közel 10%-nál kialakul az aktív betegség. A tbc kialakulása szempontjából különösen veszélyeztetett populációba tartoznak az idősek, újszülöttek, legyengült immunrendszerűek (pl. immunszuppresszállak, transzplantáltak, autoimmun betegségben szenvedők, HIV-fertőzöttek).

A Világszervezet adatai szerint 2011-ben 8,7 millió új megbetegedést regisztráltak, és ugyanebben az évben közel 2 millió ember halálozott el a megbetegedésben. A gümőkór ismételt fellángolásában elsősorban gazdasági és szociális tényezők, a HIV vírus és a tbc közötti szinergizmus (világszerte az AIDS-betegek 15%-a hal meg tuberkulózis-

Kórkép	Reservoár	Faj
tüdő-, csont-, ízület-, vese-, agyhártya- és miliáris tbc	ember	<i>M. tuberculosis</i> *
lepra	ember	<i>M. leprae</i> *
tbc (ritkán)	szarvasmarha, ember	<i>M. bovis</i> *
disszeminált és tüdő tbc, gyakori AIDS betegekben és immunszuppresszállakban	talaj, víz, madár, sertés, szarvasmarha	<i>M. avium-intracellulare</i> complex**
tbc	víz, szarvasmarha	<i>M. kansasii</i> **
tályogok, fekélyek	víz, hal,	<i>M. marinum</i> **
lymphadenitis (akut vagy krónikus nyirokcsomógyulladás)	talaj, víz	<i>M. scrofulaceum</i> **
bőr alatti csomók, fekélyek	ember, környezet	<i>M. ulcerans</i> **
tályogok, aszervezetegésztérintő (disszeminált) fertőzések	talaj, víz, állatok	<i>M. fortuitum-chelonae</i> complex**

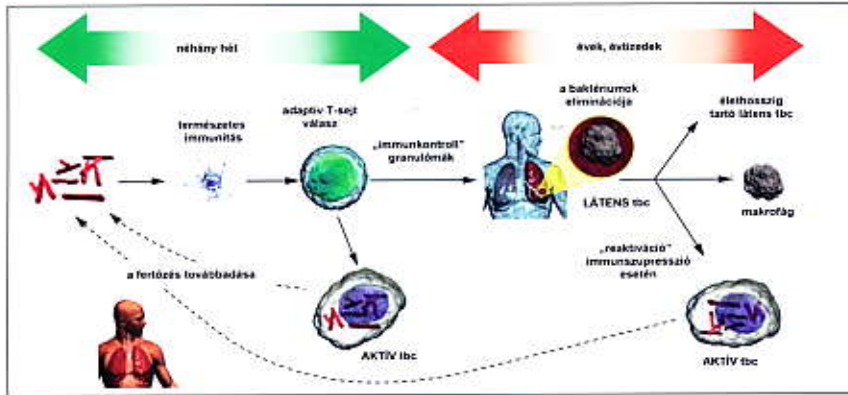
\*patogén, \*\*potenciális patogén

1. táblázat. Kórképek és a fertőzést okozó mycobacteriumok (Pusztai Rozália nyomán [1])

kailag közelítőleg 99,9%-os DNS-szintű azonosítást mutatnak. Az *M. tuberculosis* volt az egyike azoknak a mikroorganizmusoknak, amelyek genomját (genetikai állományát) az elsők között teljes egészében szekvenálták, leírták. A modern, a genomikai meghatározásokat is alkalmazó diagnosztikai eljárások lehetővé tették további mycobacteriumok ala-

a dendritikus sejtek bekebelezik. A baktérium fagocitózisa nem vezet minden esetben a kórokozó elpusztításához. A *M. tuberculosis* számos ponton képes gátolni a gazdasejt működését, kivéve a gazdasejt anyagcseretermékeinek baktériumpusztító hatását. A fertőzött gazdasejtben az intracelluláris (sejten belül található) *M. tuberculosis* ún. dormans





**1. ábra.** A *Mycobacterium tuberculosis* fertőzöttség és az aktív, illetve látens tbc. A baktérium sorsa a gazdasejtekben, az ábra forrása: [http://www.oxfordimmunotec.com/T-SPOT\\_TB\\_Overview\\_North\\_America](http://www.oxfordimmunotec.com/T-SPOT_TB_Overview_North_America), David G. Russell, *Mycobacterium tuberculosis: here today, and here tomorrow*, *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 2,

ban). A XX. század végén újabb komoly fenyegetésként megjelent a multidrog rezisztens (MDR) the terjedése játszik kiemelkedő szerepet. Mindezek alapján látható, hogy a tuberkulózis továbbra is jelentős népegészségügyi kihívást jelent a Föld minden pontján. Legsúlyosabb kockázati tényezők a szegénység, a hiányos táplálkozás és az alkoholiszmus, HIV-fertőzöttség.

Magyarországon javultak a megbetegedési adatok, és összességében tovább csökkent az adott években előforduló új esetek gyakorisága, de ez nem ad okot a megnyugvásra, annak ellenére, hogy a WHO kritériumai szerint hazánk alacsony érintettségű országnak számít. A statisztikák 2011-ben 1515 új megbetegedést tartalmaztak, így 2011-ben az új esetek gyakorisága országos szinten kb. 15 ezrelék körül, néhány megyében azonban ezen szám fölötti értékek jellemzőek.

### Történeti áttekintés

Az ősi ellenfél története szorosan összefonódik az emberiség történelmével. Egyes kutatók adatai alapján emberelődeink is szenvedtek a megbetegedésben és a kórokozó eredetét közel hárommillió évre vezették vissza Kelet-Afrikában. A kutatások szerint a baktérium nagy valószínűséggel a korai Hominidák vándorlásával terjedt el világszerte. Az emberi megbetegedés legrégibb bizonyítékaként az időszámításunk előtti 6000–2000-beli időből származó leleteket tartják számon. Az ásatások alkalmával talált csontokon, leggyakrabban a gerincoszlopon, a hátsógerincvel szembe fordítottan, a hátcsigolyákon észlelték a feltételezhetően baktériumok okozta elváltozásokat (Pott-szindróma, Pott-féle gibbusok, spondylitis tuberculosa, tüdőn kívüli, ún. extrapulmonáris elváltozások). Az egyiptomi múmiákban is találtak deformításokat és egyértelműen a tüdőt érintő gümőkóros el-

változásokat. A régi Indiában a gümőkór annyira elterjedt volt, hogy a „betegségek királynőjének” nevezték. A kínai írásos emlékek időszámításunk előtt 4000-ben tesznek említést a betegségről. Hazánkban a váci Fehérek templomában feltárt, kétszáz éves, természetesen úton mumifikálódott tetemekben volt bizonyítható a megbetegedés jelenléte. A múmiák 55%-ában DNS-vizsgálat alapján kimutatható volt a kórokozó baktérium.

Az ókori világot sújtó háborúk terjesztették a ragályt. Az amerikai földrészen, a Columbus előtti időkből származó múmiákban mutatták ki a betegség kórokozóját. A kór tömeges elterjedését azonban az iparosodás, a nagyvárosok megjelenése okozta. A járványok súlyos emberáldozatokat követeltek. A tbc Magyarországon a XX. század ötvenes éveitől népbetegségnek számított; *morbus hungaricus* elnevezéssel is illették.

Időszámításunk előtt 460 körül *Hippokratész* (ie. 460–370) megkülönböztette a valószínűleg maláriával azonosítható körképet („*phthisis splenica*”) a tüdővésztl („*phthisis*”). A görög filozófus-orvos a tüdővésztl tartotta kora leggyakoribb és legtöbbször halálos kimenetelű betegségének. A „*phthisis*” idősebb az írott történelemtől mondatot pedig *Arisztotelésznek* (ie. 384–322) tulajdonítják. Többek között ő volt az egyike azon

ókori gondolkodóknak, akik felvetették és megfigyelték a fertőzés továbbadásának lehetőségét és tényét embertársaik körében. A reneszánsz korszakban *Giralomo Fracastoro* (1478–1553) mutatott rá egy művében arra, hogy a „*phthisis*” okozóját az emberi testen kívül kell keresni és megfelelő kontaktushoz kell kerülni ezzel a testen kívül álló objektummal ahhoz, hogy a megbetegedés kialakulhasson. *Richard Morton* (1637–698) írta le először a tüdőt érintő megbetegedések különböző formáit. Mind Fracastoro, mind Morton abban a korban élt, amikor II. Károly (1660–1685) uralkodó érintésének esolatevő, gyógyító erő tulajdonítottak, így a fiatal uralkodó nem meglepő módon szintén a „*phthisis*” szenvedő alanyává vált.

Az első pontos patológiai és anatómiai leírást a XVII. században *Franciscus de Le Boë Sylvius* (1614–1672) *Opera Medica* című írásában jelentette meg. 1720-ban *Benjamin Marten* (kb. 1690–1752) angol orvos vetette fel először, hogy a tüdővész okozói apró „teremtények” lehetnek.

*Leopold von Auenbrugger* osztrák tudós (1722–1809) az, akinek az orvostudomány a kopogtatás „felfedezését” köszönheti. A Burg melletti vendéglős orvos fia gyermekkorából emlékezett rá, hogy apja pincéjében a csaplórosok a boroshordók folyadékszintjét kopogtatással állapították meg. A boncolásoknál a tüdős többször talált a mellkasban savós gyülemet és megpróbálta annak mennyiségét, elhelyezkedését a betegen a hordóvizsgálat analógiájára kikopogtatni. Elsőként tapasztalta, hogy más hangot ad a normális, illetve gyulladt tüdő. Megfigyelését az *Inventum novum ex percussione thoracis humani signo abstrusus interni pectoris morbos detergenti* c. latin nyelvű munkájában foglalta össze. Korszakalkotó munkája a XIX. század elejéig feledésbe merült, míg *N. J. Corvisart* (1755–1761) felismerte elfelejtett bécsi kollégájának művében a zsenialitást, és az 1808-as kiadású könyvével (*Notvelle methode par la percussion de cette cavite par Auenbrugger*) a módszert elterjesztette. Corvisart tanítványa, *Rene Theophile Hyacinthe Laënnec* (1781–1826), valamint *Lucas Schönlein* (1793–1864) használta először a „tuberkulózis” ki-

**2. ábra.** (A) A *M. tuberculosis* baktérium pásztázó elektronmikroszkópos képe, (B) a baktériumtelepek képe Löwenstein–Jehsen szilárd táptalajon, (C) a Ziehl-Neelsen festés a sav- és alkoholálló baktériumok kimutatására, a *M. tuberculosis* sejtfalában mikoszavtartalmú glükolipidek és viaszok találhatóak, patogén mycobacteriumok rubinpirosak a felvételen (eredeti képek forrása: Centers for Disease Control, Public Health Image Library; <http://phil.cdc.gov/phil/home.asp>)





fejlesztést 2000 évvel az ókori görög gondolkodónál megjelent „phlthisis” megnevezés helyett. Laënnec volt az, aki a sztetoszkópot megalkotta és alkalmazta is a tüdőbetegségek diagnosztikájában, aki szintén a betegség áldozata lett. *Jeanne Antoine Villemin* (1827–1892) bizonyította először állatmodellen, hogy a fertőzés átvihető, bár még ő sem zárta ki teljes egészében az öröklődés lehetőségét és hangsúlyozta, hogy a fertőzés összefüggésben áll az egyéni érzékenységgel. Az 1800-as évek második felében még folyamatos vita tárgya volt a betegség átvihetőségének lehetősége, hiszen sokan a „belső”, például daganatokhoz hasonló eredetet tartották elképzelhetőnek.

Martin 1720-ban megjelent állítását, „az apró „teremtények” létezését és a betegség fertőző voltát másfél évszázaddal később igazolták. *Louis Pasteur* (1822–1895) és *Ferdinand Julius Cohn* (1828–1898) munkássága rendkívüli jelentőségű a mikroorganizmusok kutatása terén. Szintén az orvosi

kalmazhatóságát, valamint a baktérium és az emberi immunrendszer kölcsönhatásának lényegét. A tuberkulinnal való diagnosztika kutatásában a következő lépéseket *Clemens Petron Petriquet* (1874–1929) tette, aki a keverék okozta bőrreakciót írta le 1907-ben, őt követte *Charles Mantoux* (1877–1947), aki bevezette a bőrtesztet 1908-ban. *Florence Seibert* (1897–1991) volt az, aki 1931-ben előállította a napjainkban is alkalmazott PPD reagenst (PPD: purified protein derivative, tisztított fehérjekeverék). Nem feledkezhetünk meg e felsorolásban *Wilhelm Conrad Röntgen* (1845–1923) nevével sem, aki 1895-ben írta le a röntgensugarak tulajdonságait és e felfedezése nagy jelentőségű lesz a tüdőt érintő betegségek, így a tbc radiológiai diagnosztikájában is.

A betegség elleni küzdelemben a következő nagy áttörést *Albert Calmette* (1863–1933) francia bakteriológus érte el, aki kollégájával, *Camille Guérinnel* (1872–

te fel. Az 1952-ben bevezetett vegyületet 1912-ben Prágában szintetizálták először, de antimikrobiális, majd antituberkulotikus hatását csak 1951-ben írták le. Az 1960-as évekre a gümőkóros betegek 90%-át gyógyították meg izoniazid – sztreptomycin – *p*-aminoszalicilsav (PAS) kombinációjával. A kezelési idő azonban hosszú volt (24 hónap) és súlyos mellékhatások jelentkeztek a terápia során. 1971-ben vezették be a rifampicint (RIF), melynek segítségével a kezelés időtartama a felére csökkent. A sejtben belül „elősködő” baktérium ellen is hatékony pirazinamid (PZA) használatával a 80-as évekre a kezelést 6 hónapra csökkent.

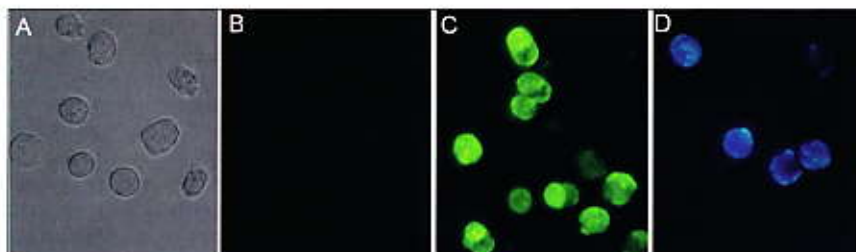
A kemoterápia során a cél a fertőzőképesség megszüntetése, a rezisztencia kialakulásának megakadályozása és a beteg teljes gyógyulása. A rezisztens baktériumok egy vagy több antibiotikummal szemben ellenállóak. Definíció szerint akkor beszélünk multirezisztens tuberkulózisról (MDR-tbc, multi-drug resistant tuberculosis), ha a kórokozó rezisztens legalább a két leggyakrabban alkalmazott RIF és INH hatóanyagokra. A rezisztencia általában a hatóanyag aktiválásáért felelős génekben kialakuló véletlen pontmutációk miatt alakul ki. A rezisztens törzsek terjedése miatt egyre nagyobb szükség van új típusú antibiotikumokra.

A tbc-probléma napjainkban sem megoldott és kihívást jelent a kutatók számára. A gümőkór terjedésének megfelelő kontroll alatt tartásában nagy jelentősége van a betegség kezelése területén folyó kutatásoknak. A Magyar Tudományos Akadémia (MTA) Peptidkémiai Kutatócsoportjának témához kapcsolódó kutatómunkájában fontos szerepet kap az új típusú antituberkulotikumok keresése és az antituberkulotikumok gazdaszejtbe történő specifikus célbajuttatása peptid alapú hordozók alkalmazásával.

### Ígéretes, új vegyületek a baktérium elpusztítására

Új antituberkulotikus hatású molekulák keresése történhet ún. *in silico* módszerek alkalmazásával. Az ELTE Számítógéptudományi Tanszéken kifejlesztett dokkoló algoritmus (FRIGATE) segítségével a baktérium anyagcserejében létfontosságú enzimekhez kötődő molekulákat azonosítottunk [5–6]. Ezen *in silico* (számítógépes módszerekkel) meghatározott vegyületek MIC-értékét (MIC: az a legkisebb koncentráció, amely a baktériumkultúrában, tehát kísérleti körülmények [*in vitro*] közötti növekedését gátolja) *Mycobacterium tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv *in vitro* tenyészetben határoztuk meg.

Az új kemoterápiás szerek meghatározása mellett fontos a baktériumot gátló vegyületek hatékonyságának növelése célbajuttató molekulák segítségével. A hatóanyagjelöltek sejtbe



3. ábra. A humán MonoMac-6, monocitikus sejtekről készült fény- és fluoreszcens mikroszkópos felvételek. (A) a kezeltetlen sejtek fénymikroszkópos képe, (B) a TB5 hatóanyaggal kezelt sejtek nem mutatnak fluoreszcenciát, a kis molekulatömegű hatóanyag nem jut be a sejtbe, (C) a TB5-OT20-konjugátum és a (D) TB5-granulizin (anti mikrobiális peptidkonjugátum sejtbejutását demonstráló fluoreszcens mikroszkópos kép, az ábra forrása [6]

mikrobiológiai kutatások sikereit gazdagította *Robert Heinrich Hermann Koch* (1843–1910) munkássága, aki a fertőző betegségek elleni küzdelem egyik kiemelkedő tudósa. Munkatársaival meghatározták és izolálták a leggyakoribb emberi megbetegedések kórokozóit és 1882-ben felfedezték a tbc kórokozóját. A WHO 1982-ben a tbc világnapjává nyilvánította március 24-ét Koch bejelentésének 100. évfordulója tiszteletére. Az 1891-ben megalakuló Robert Koch Intézetben a Koch vezette német iskola működése az orvosi bakteriológia aranykorát jelentette. Koch volt az, aki először írta le a baktérium és a fertőzőt gazdasejt kapcsolatát és fejlesztette ki a tuberkulint (a baktérium szüretéből származó származó keverék). A tuberkulin gyógyító hatását is feltételezte. Ebben tévedett, ezzel újabb vitaalapot adva néhány kétkedőnek, akik továbbra is kizárólag az emberi szervezetben, önmagában, a gazdasejt működésében látták a betegség valódi okát. Amak ellenére, hogy a tuberkulinkeverék gyógyító hatásában tévedett, óriási jelentőségű, hogy felismerte a betegség diagnosztikájában való al-

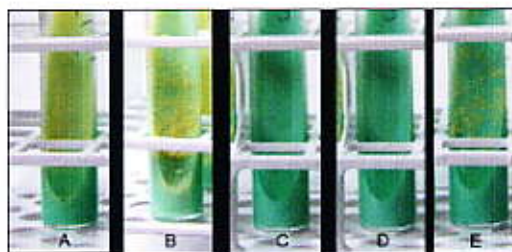
1961) elsőként fejlesztett ki legyengített *Mycobacterium bovis* baktériumot tartalmazó vakcinát. A BCG (Bacillus Calmette-Guérin) oltáshoz használt vakcinatörzset 13 éven át tartó *in vitro* passzállással (sorozatos áttalással) gyengítették le és először 1921-ben alkalmazták emberen.

### A tuberkulózis kezelése

A betegség diagnosztikát követően 1856-ban *Herman Brehmer* (1826–1899) javasolta a sanatóriumokban történő kezelést. Hozzá hasonlóan a mai Egyesült Államok területén *Edward Livingstone Trudeau* (1848–1915) alapította az Adirondach-hegységben az első tbc-ben szenvedő betegeket fogadó sanatóriumot 1855-ben.

A tbc gyógyítására az 1943-ban felfedezett sztreptomocint használták először. Ezt az első antituberkulotikumot *Albert Schatz* (1922–2005) és *Selman Abraham Waksman* (1888–1973) írta le. A para-amino szalicilsavat 1946-ban *Jörgen Erik Lehman* fedez-





**4. ábra.** Az intracelluláris *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv növekedésének gátlása fertőzött humán MonoMac-6 sejteken. (A) Kezeletlen sejtek, a baktériumtelepek teljes kinövését láthatjuk a Löwenstein-Jensen szilárd táptalajon. (B) Az INH antituberkulotikum önmagában nem hatásos. (C) Az INH-pal-T5 konjugátum, (D) a TBS-OT20 konjugátum, valamint (E) a PLGA pal-T5-INH hatását a telepek számának jelentős csökkenése demonstrálja a kezeletlen kontrollhoz és az INH-hoz viszonyítva, az ábra forrása: [6]

jutásának hatékonysága növelhető gazdaszejt-specifikus hordozó molekulákhoz történő konjugációval. A hatóanyagok többsége kis mértékben hat a gazdaszejt belsejében található (intracelluláris) baktériumokra, többségük elsősorban a gazdaszejt kívül csökkent a mikrobák számát. A hatóanyagok molekuláris hordozóhoz kapcsolása során olyan konstrukciókat terveztünk és állítottunk elő, melyekben antituberkulotikumokhoz egy célbajuttató peptid típusú egységet kapcsolunk közvetlenül, vagy bifunkciós reagensek alkalmazásával. E vegyületekben célbajuttató egységként a baktérium gazdaszejtjének felszínén specifikusan található sejt-

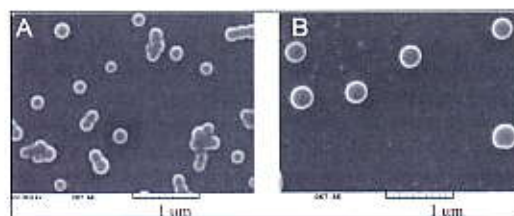
felszíni molekulákhoz (receptorokhoz) kötődő ismert oligopeptidet (pl. tuftsinszármazékokat) [7], illetve elágazó láncú polipeptideket [8-9] alkalmazunk. Az új vegyületek antituberkulotikus hatását jellemző MIC-értéket *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv szuszpenzió, valamint az intracelluláris baktériumot modellező baktériummal fertőzött MonoMac-6 sejteken, mint a baktérium laboratóriumi gazdaszejt modelljén határoztuk meg.

Előállítottuk az *in silico* azonosított, fluoreszcens sajátosságú, antituberkulotikus hatású TB5 kódú molekulakonjugálásra (vagyis hordozó molekulához történő kémiai kötésre) alkalmas származékát. Az előállított származékot kémiai kötés kialakításával kapcsolunk oligotuftsin (OT20) és granulizin peptidhordozókhoz. A továbbiakban meghatároztuk ezen antituberkulotikus hatóanyagot tartalmazó konjugátumok antituberkulotikus hatását. A vegyületek sejtbejutásának mértékét fluoreszcens mikroszkóp és áramlási citométer alkalmazásával a gazdaszejtet modellező monocita típusú sejteken

vizsgáltuk. Ezek a MonoMac-6 humán monocita sejtek a TB5 szabad hatóanyagot kis mértékben vették fel, míg a peptidokkal képzett konjugátumokat nagyságrendekkel nagyobb mértékben [5] (3. ábra). Az intracelluláris baktériumra kifejtett gátló hatást a fertőzött MonoMac-6 sejteken bizonyítottuk; a konjugált hatóanyag elpusztította a mikrobákat (4. ábra).

Kutatásaink során a jelenleg klinikumban alkalmazott izoniazid (INH) antituberkulotikum peptidkonjugátumait is előállítottuk. Az INH-peptidkonjugátumok mindegyike gátolta a *M. tuberculosis* H<sub>37</sub>Rv baktérium tenyészetek növekedését; az INH MIC értékével közel megegyező koncentrációban [6, 10]. Eredményeink igazolták, hogy a hordozó egységhez történő konjugáció nem befolyásolja az antituberkulotikum *in vitro* gátló hatását a baktérium laboratóriumi tenyészetben [5-6, 10].

A koloidális hatóanyag-szállító rendszerek közül a biodegradálható polimerek alkotta nanorészecskéket, mint gyógyszerhordozókat szintén alkalmazhatjuk. Meghatároztuk a nanorészecskék tulajdonságait atomerő mikroszkóp, pásztázó elektron mikroszkóp és dinamikus fényszórásmérés segítségével. Az alkalmazott nanoprecipitációs módszerrel jól reprodukálhatóan állíthatunk elő 200 nm-nél kisebb átmérőjű részecskéket, a konjugátum esetében nagy kapszulázási hatékonyság (>



**5. ábra.** A nanoprecipitációval előállított PLGA-részecskék pásztázó elektronmikroszkópos képe. (A) INH-val készült részecskék, (INH-tartalom 1%), a hidrofíln INH nem nanokapszulázható, (B) pal-T5-INH konjugátummal készült részecskék, bezárási hatások 90% (konjugátumtartalom 40%). A nanorészecskék gömb alakúak, nagyságuk a nanométeres mérettartományba esik (150–200 nm) és nem aggregálódtak, az ábra forrása: [6]

90%) mellett [11] (5. ábra). A mérési eredmények azt mutatták, hogy a nanorészecskék mind stabilitásukban, mind méretükben megfelelnek koloidális gyógyszerhordozókkal szemben állított követelményeknek és a konjugátumot tartalmazó nanorészecskék a fertőzött MonoMac-6-sejteken elpusztították az intracelluláris baktériumokat. ☺

## Irodalom

- [1] Pusztai, R., Mycobacteriaceae p. 175-182. Orvosi mikrobiológia, egyetemi tankönyv. Szerkesztette: Gergely Lajos. 2. átdolgozott kiadás. 2003. Budapest. Alliter Kiadói és Oktatásfejlesztő Alapítvány.
- [2] Dyer, C.M. (2010) Tuberculosis, pp 89-121, Chapter 7 and 8, Greenwood Press, Santa Barbara, CA, USA
- [3] World Health Organization (WHO). Global Tuberculosis Report 2012. 2012.
- [4] Camus, J. C., Pryor, M. J., Medigue, C. and Cole, S. T.: Re-annotation of the genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv. *Microbiology* 2002; 148:2967-2973.
- [5] Horváti, K., Bacsa, B., Szabó, N., Mező, G., Grolmusz, V., Vértessy, B., Hudecz, F., Bösze, Sz. (2012) Enhanced cellular uptake of a new, *in silico* identified antitubercular by peptide conjugation. *Bioconjugate Chem.* (DOI: 10.1021/bc200221t. Publication Date (Web): April 19, 2012)
- [6] Bösze, Sz., Horváti, K., Mező, G., Medzihradsky-Schweiger, H., Hudecz, F. Új vegyületek a *M. tuberculosis* fertőzés kezelésére, specifikus kimutatására. *Magyar Kémiai Folyóirat*, 2012. 118: 92-94.
- [7] Mező, G., A. Kalasz, J. Remenyi, Z. Majer, A. Hilbert, O. Lang, L. Köhida, K. Barna, D. Gaal, and F. Hudecz. 2004. Synthesis, conformation, and immunoreactivity of new carrier molecules based on repeated tuftsin-like sequence. *Biopolymers* 73:645.
- [8] Szabó, R., Peiser, L., Pluddemann, A., Bösze, Sz., Heinsbroek, S., Gordon, S., Hudecz, F.: Uptake of branched polypeptides with poly[L-lys] backbone by bone-marrow culture-derived murine macrophages: the role of the class A scavenger receptor. *Bioconjugate Chem.* 16 (6):1442-1450 (2005).
- [9] Szabó, R., Mező, G., Pállinger, É., Kovács, P., Köhida, L., Bösze, Sz., Hudecz, F. In Vitro Cytotoxicity, Chemotactic Effect, and Cellular Uptake of Branched Polypeptides with Poly[L-Lys] Backbone by J774 Murine Macrophage Cell Line. *Bioconjugate Chem.* (2008) 19, 1078–1086.
- [10] K. Horváti, G. Mező, N. Szabó, F. Hudecz, Sz. Bösze (2009): Peptide conjugates of therapeutically used antitubercular isoniazid - design, synthesis and antimycobacterial effect. *J. Peptide Sci.* 15(5):385-391.
- [11] Kiss, É., Schnöller, D., Pribranská, K., Hill, K., Péntes, Cs. B., Horváti, K. Bösze, Sz. (2011) Nanoencapsulation of antitubercular drug isoniazid and its lipopeptide conjugate. *J. Dispers. Sci.* 32, 1728-1734.

A kutatásainkat az OTKA (68358, 68258, 68120, 104275), a NKTH (NKFP\_07\_1-TB\_INTER-HU támogatta.