



«ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ»
ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΩΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Χημεία & Υγεία

Χ Ο Ρ Η Γ Ο Σ

 NOVARTIS

ΧΗΜΕΙΑ & ΥΓΕΙΑ

Η ΧΗΜΕΙΑ ΩΣ ΕΡΓΑΛΕΙΟ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Εκδόσεις της αυτής σειράς:

- 1) Σύγχρονα Επιτεύγματα των Θετικών Επιστημών, ΑΘΗΝΑ 1993
- 2) Μοριακή Βάση των Ασθενειών, ΑΘΗΝΑ 1994
- 3) Αρχαιολογία της Πόλης των Αθηνών, ΑΘΗΝΑ 1996
- 4) Η Θεωρία της Εξελίξεως, ΑΘΗΝΑ 1996
- 5) Περιβάλλον και Υγεία, ΑΘΗΝΑ 1996
- 6) Το Νεοελληνικό Θέατρο, 17ος -20ός αι., ΑΘΗΝΑ 1997
- 7) Κατανόηση και Αποδοχή των Εφαρμογών της Βιοτεχνολογίας από το ευρύ κοινό, ΑΘΗΝΑ 1997
- 8) Τα βιολογικά αίτια της γήρανσης και τα προβλήματα της τρίτης ηλικίας, ΑΘΗΝΑ 1998
- 9) Η άλλη πλευρά της Βιοτεχνολογίας, ΑΘΗΝΑ 1998
- 10) Βιοτεχνολογία και ΜΜΕ, ΑΘΗΝΑ 1998
- 11) Οι Μεταμορφώσεις της Πελοποννήσου (4ος - 15ος αι.), ΑΘΗΝΑ 2000
- 12) ΘΡΑΚΗ: Ιστορικές και Γεωγραφικές Προσεγγίσεις, ΑΘΗΝΑ 2000
- 13) ΕΥΘΑΝΑΣΙΑ: η σημαντική του "καλού" θανάτου, ΑΘΗΝΑ 2000
- 14) Χημεία και Κοινωνία, ΑΘΗΝΑ 2000
- 15) Συλλογικοί φόβοι στην Ιστορία, ΑΘΗΝΑ 2000
- 16) Τα Βαλκάνια στην Προϊστορία, ΑΘΗΝΑ 2001
- 17) Κύπρος, σταυροδρόμι της Μεσογείου, ΑΘΗΝΑ 2001
- 18) Η πρόοδος στις βιολογικές επιστήμες: Νέες τεχνολογίες και οι εφαρμογές τους στην υγεία, ΑΘΗΝΑ 2001
- 19) Greek Archaeology without Frontiers, ATHENS 2002
- 20) Χημεία και Διατροφή, ΑΘΗΝΑ 2002
- 21) ΒΙΚΤΩΡ ΟΥΓΚΩ (1802-1885). Ο ρομαντικός συγγραφέας, ο οραματιστής στοχαστής, ο φιλέλληνας. 200 χρόνια από τη γέννησή του, ΑΘΗΝΑ 2002

ISBN: 960-7998-14-6

© 2002, ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ (Ε.Ι.Ε.)

Υπεύθυνη του Προγράμματος: Ειδικές Μορφωτικές Εκδηλώσεις
«ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ» και

Επιμέλεια έκδοσης: Ελένη Γραμματικοπούλου

Τηλ.: 010 72 73 501, Fax: 010 72 46 618, e-mail: gamma@eie.gr

Σχεδίαση, παραγωγή:

S & P Advertising

Ασκληπιού 154, 114 71 Αθήνα

Τηλ.: 010 64 62 716, Fax: 010 64 52 570



ΧΗΜΕΙΑ & ΥΓΕΙΑ

Η ΧΗΜΕΙΑ ΩΣ ΕΡΓΑΛΕΙΟ
ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΝΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

«ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΚΟΙΝΩΝΙΑ»
ΕΙΔΙΚΕΣ ΜΟΡΦΩΤΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Από αρχαιοτάτων χρόνων οι άνθρωποι μεταχειρίζονταν φυσικά προϊόντα, φυτικά κυρίως, για την καταπολέμηση διαφόρων ασθενειών. Πολλά από αυτά όμως ήταν πολύ τοξικά και είναι πολύ ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι οι αρχαίοι Έλληνες χρησιμοποιούσαν τη λέξη "φάρμακο" με διττή σημασία: δηλητήριο και θεραπευτική ουσία.

Η έρευνα για την ανακάλυψη λιγότερο τοξικών φαρμάκων οδήγησε στην ανάπτυξη συνθετικών ουσιών στο τέλος του 19ου αιώνα και στην ευρεία χρήση τους τον 20ό αιώνα.

Στον παρόντα τόμο περιλαμβάνονται τα κείμενα των θεματικών ενοτήτων του κύκλου αυτού. Στο τέλος των ομιλιών, οι οποίες έγιναν στο Αμφιθέατρο "Λεωνίδα Ζέρβας" του ΕΙΕ κατά το διάστημα από 5ης έως 26ης Μαρτίου 2002, ακολούθησε διάλογος μεταξύ ομιλητών και κοινού.

Το Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών επιθυμεί και από τη θέση αυτή να ευχαριστήσει τους ομιλητές και όλους όσοι συνετέλεσαν στην πραγματοποίηση της σειράς των ομιλιών. Ειδικότερα την αναπλ. Διευθύντρια του ΙΟΦΧ Δρ. Μαρία Μίχα-Σκρέττα για την πολύτιμη συμβολή της στο σχεδιασμό της σειράς αυτής.

Ιδιαίτερη μνεία οφείλουμε να απευθύνουμε στην Εταιρεία Novartis Hellas ΑΕΒΕ και ειδικότερα στους κυρίους Michael Pluess, Πρόεδρο, και Κωνσταντίνο Μανόπουλο, Διευθυντή Επικοινωνίας, για την άμεση ανταπόκρισή τους να είναι αφενός οι κύριοι χορηγοί του προγράμματος των Μορφωτικών Εκδηλώσεων "Επιστήμης Κοινωνία" κατά το διάστημα Νοέμβριος 2001 – Ιούνιος 2002 και αφετέρου να καλύψουν τη δαπάνη της παρούσας έκδοσης.

Περιεχόμενα

5 Μαρτίου 2002:	Σύντομη εισαγωγή από την Αναπλ. Διευθύντρια του Ινστιτούτου Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας, Δρ. Μαρία Μίχα - Σκρέττα	9
	Μάριος Μαρσέλος «Ιστορική αναδρομή στην ανάπτυξη της Φαρμακολογίας»	13
12 Μαρτίου 2002:	Θεοδώρα Καλογεροπούλου «Στεροειδή και κεντρικό νευρικό σύστημα»	43
	Μαρία Κουφάκη «Αντιοξειδωτικά και καρδιαγγειακά νοσήματα»	67
19 Μαρτίου 2002:	Βασίλης Ρούσσης «Φάρμακα από τη θάλασσα»	81
26 Μαρτίου 2002:	Παύλος Κορδοπάτης «Πεπτίδια & Θεραπευτική: Μια νέα γενιά φαρμάκων»	93

Εισαγωγή κύκλου ομιλιών “Χημεία & Υγεία”

Δρ. Μαρία Μίχα - Σκρέττα

*Αναπλ. Διευθύντρια του Ινστιτούτου Οργανικής
και Φαρμακευτικής Χημείας του ΕΙΕ*

Θα ήθελα και εγώ με τη σειρά μου να σας ευχαριστήσω για την εδώ παρουσία σας και ιδιαίτερα τον πρώτο ομιλητή μας, τον καθηγητή κύριο Μαρσέλο καθώς και την κυρία Γραμματικοπούλου για την επιμέλεια της διοργάνωσης της σειράς αυτών των Μορφωτικών Εκδηλώσεων. Η σειρά αυτή των ομιλιών έχει οργανωθεί από το Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας. Όπως η επωνυμία υποδηλοί, τα τελευταία δέκα χρόνια το Ινστιτούτο Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας έχει επενδύσει ένα μεγάλο μέρος των ερευνητικών του δραστηριοτήτων στον τομέα της φαρμακευτικής χημείας, ο οποίος υπηρετεί την υγεία, μια και στόχος της φαρμακευτικής χημείας είναι ο σχεδιασμός και η εύρεση νέων ουσιών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως φάρμακα.

Σήμερα, η διαδικασία εύρεσης ενός νέου φαρμάκου απαιτεί την εμπλοκή και τη συντονισμένη προσπάθεια επιστημόνων διαφόρων αλλά κάπως συγγενών ειδικοτήτων όπως χημικών, φαρμακοποιών, βιολόγων, βιοχημικών, φαρμακολόγων και ιατρών. Δεν ήταν όμως πάντοτε έτσι. Στο παρελθόν ο άνθρωπος, όπως αναζήτησε και βρήκε την τροφή του πρώτα στη φύση, έτσι και από τη φύση αναζήτησε να βρει τρόπους για να ανακουφιστεί από τον πόνο και τις εκάστοτε παθήσεις. Τα πρώτα φάρμακα που χρησιμοποιεί ο άνθρωπος, τα αντλεί από τα τρία φυσικά βασίλεια, κυρίως δε από το φυτικό βασίλειο. Η διαδικασία εύρεσης των φαρμάκων ήταν καθαρά εμπειρική. Με τον εμπειρικό αυτό

τρόπο, κατάφερε να συλλέξει και να προσδιορίσει τη δράση πολλών φυτικής και ζωικής προέλευσης φαρμάκων, όπως μαρτυρούν τα γραπτά κείμενα των Αρχαίων Ελλήνων, Αιγυπτίων, Αράβων, Ρωμαίων και των άλλων αρχαίων ανεπτυγμένων πολιτισμών. Εκεί βασίστηκε όλη η θεραπευτική προσέγγιση μέχρι τις αρχές του 19ου αιώνα, όταν συντελείται η μεγάλη αλλαγή που συμπίπτει με την ανάπτυξη του τομέα της χημείας.

Οι επιστήμονες, με εργαλείο τις μεθόδους της χημείας, καταφέρνουν για πρώτη φορά να απομονώσουν από τα φυτικής ή ζωικής προέλευσης φάρμακα τα δραστικά τους συστατικά. Έτσι, το 1808 επιτυγχάνεται απομόνωση της μορφίνης από το όπιο και ακολουθούν σωρεία άλλων δραστικών ουσιών. Οι χημικοί, όμως, δεν σταματάνε μόνο στην απομόνωση καθαρών δραστικών συστατικών αλλά προχωρούν στη διερεύνηση και τον καθορισμό της χημικής δομής των ουσιών αυτών. Κατ' αυτό τον τρόπο γεννιέται ο κλάδος της φαρμακευτικής χημείας. Ένα όμως βασικό πρόβλημα μέχρι τότε ήταν ότι πολλά από αυτά τα θαυματουργά φάρμακα συνοδεύονταν από ένα σωρό ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως για παράδειγμα η γνωστή σε όλους μας μορφίνη που είναι ένα καταπληκτικό αναλγητικό αλλά έχει τη γνωστή παραισθησιογόνο δράση. Γι' αυτό οι επιστήμονες αισθάνονται επιτακτικά την ανάγκη να βρουν νέα φάρμακα που να διατηρούν μεν τις θεραπευτικές ιδιότητες των φυσικών προϊόντων αλλά να είναι απαλλαγμένα από τις παρενέργειες. Την περίοδο λοιπόν αυτή αρχίζουν να σχεδιάζουν και να συνθέτουν νέες ενώσεις, επεμβαίνοντας στη δομή των πρώτων αυτών υλών, μιμούμενοι και έχοντας ως οδηγό πάντοτε τη φύση. Στην προσπάθεια αυτή παρασκευάζονται χιλιάδες νέες ενώσεις και ανακαλύπτονται κατά αυτό τον τρόπο και νέες κατηγορίες φαρμάκων. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη της Φαρμακευτικής Βιομηχανίας. Αλλά και τότε ακόμα ο σχεδιασμός της δομής αυτών των νέων φαρμάκων ήταν κάπως εμπειρικός. Δηλαδή οι επιστήμονες λίγο-πολύ πειραματίζονταν, επεμβαίνοντας στη δομή των φυσικών δραστικών ουσιών με μικροαλλαγές.

Η ανάπτυξη της βιολογίας και της βιοχημείας θα βοηθήσει ώστε πλέον ο σχεδιασμός αυτών των φαρμάκων να είναι επιτυχέστερος και αποτελεσματικότερος, διότι πλέον εμπλέκονται και άλλες συμπληρωματικές επιστημονικές ειδικότητες. Βασιζόμενοι πλέον στις γνώσεις βιολογίας, βιοχημείας, φαρμακολογίας, μπορούν οι επιστήμονες σε πολλές περιπτώσεις να προσδιορίσουν πού και πώς πρέπει να δράσει μία ουσία για να έχει το επιθυμητό θεραπευτικό αποτέλεσμα. Με γνώ-

μονα λοιπόν αυτά τα δεδομένα, σχεδιάζουν καταλληλότερες δομές νέων ενώσεων για συγκεκριμένη φαρμακολογική δράση. Σήμερα, στη συνεχή προσπάθεια των ερευνητών να έχουν όσο το δυνατό επιτυχέστερη προσέγγιση του στόχου τους, που είναι η σύνθεση νέων φαρμάκων, χρησιμοποιούν πέραν των γνώσεων που παρέχουν οι επιστημονικοί κλάδοι (χημεία, φαρμακευτική, βιολογία, βιοχημεία, φαρμακολογία, ιατρική) και άλλα σύγχρονα μέσα, όπως οι υπολογιστικές μέθοδοι και οι ηλεκτρονικοί υπολογιστές.

Η σειρά αυτή των ομιλιών έχει επιλεγεί πάντοτε με γνώμονα την πληρέστερη κάλυψη του τομέα που αφορά το φάρμακο. Σήμερα ο καθηγητής κύριος Μαρσέλος θα αναφερθεί και θα αναπτύξει την ιστορική εξέλιξη της φαρμακολογίας. Την επόμενη Τρίτη δύο στελέχη, ερευνήτριες του Ινστιτούτου Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας, οι κυρίες Κουφάκη και Καλογεροπούλου, θα αναφερθούν στον τρόπο με τον οποίο σχεδιάζονται και συντίθενται, μέσα στο Ινστιτούτο μας, νέα παράγωγα με δυνατή αντιοξειδωτική δράση καθώς και ενώσεις με ικανότητα δράσεως στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Τη μεθεπόμενη Τρίτη ο καθηγητής του Πανεπιστημίου Αθηνών κύριος Ρούσσης θα αναφερθεί στα φάρμακα που αντλούμε από τους φυτικούς και ζωικούς οργανισμούς της θάλασσας, καθότι η θάλασσα αποτελεί μια τεράστια και ανεκμετάλλευτη πηγή νέων πρώτων υλών. Στην τελευταία μας ομιλία ο καθηγητής του Πανεπιστημίου Πατρών κύριος Κορδοπάτης θα αναφερθεί σε μια νέα κατηγορία φαρμάκων πεπτιδικής φύσεως, δηλαδή φάρμακα που η δομή τους μοιάζει με τα δομικά υλικά του κυττάρου μας.

Ιστορική αναδρομή στην ανάπτυξη της Φαρμακολογίας

Μάριος Μαρσέλος

*Καθηγητής Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή,
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων*

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω την κα Σκρέττα για όσα ανέφερε για μένα προλογίζοντας την ομιλία μου, καθώς και την οργανωτική επιτροπή που μου έκανε την τιμή να είμαι ο πρώτος ομιλητής αυτού του κύκλου ομιλιών.

Στο επίπεδο της εικασίας, πιστεύουμε ότι ο άνθρωπος είχε μια σταδιακή άθροιση εμπειριών με ό,τι υπήρχε στο περιβάλλον του. Ασφαλώς, την απορία του και τον θαυμασμό του προσέλκυσαν από πολύ νωρίς τα φυτά, όλα αυτά τα πολύχρωμα πράγματα τα οποία εμφανίζονταν ξαφνικά από το τίποτα. Ο μύθος της Περσεφόνης συναντάται με παραλλαγές σε παγκόσμια κλίμακα, εκφράζοντας τη μυστικιστική σχέση ανάμεσα στο θάνατο και τη ζωή, το ζόφο του χειμώνα και την ανθοφορία της άνοιξης. Είναι τόσο μεγάλη αυτή η αντίθεση που προσέδωσε στα φυτά μια αυτοδύναμη θέση στη φύση, μια διάσταση θεόσταλτων δώρων. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι ο άνθρωπος τα περιεργαζόταν με τα χέρια του και τα δοκίμαζε με τη γεύση του, αντλώντας παράλληλα πληροφορίες από τη συμπεριφορά άλλων ζώων. Κατ' αρχάς πειραματίστηκε ως προς τον τρόπο που θα μπορούσε να χρησιμοποιήσει τα φυτά για τροφή. Ορισμένα απλώς του προξένησαν εντύπωση με την ομορφιά τους, όπως η πρίμουλα και η ίριδα, ή με το περίεργο σχήμα τους, όπως το φιδόχορτο. Ωστόσο, σύντομα ανακάλυψε ότι κάποια φυτά μπορεί να είναι δηλητηριώδη αλλά και χρήσιμα για κάποιες αρρώστιες, όπως το κολ-

χικό. Το φυτό αυτό περιέχει το αλκαλοειδές κολχικίνη, που από τη μία προκαλεί έντονη διάρροια και από την άλλη είναι πάρα πολύ καλό φάρμακο για την ποδάγρα, δηλαδή για τις κρίσεις της ουρικής αρθρίτιδας.

Επομένως, έχουμε ένα συνεχή πειραματισμό και ασφαλώς όλη αυτή η εμπειρία σιγά-σιγά αθροίζεται επί δεκαετίες και επί αιώνες σε ένα επίπεδο, αν θέλετε, παγκόσμιας εμπειρικής γνώσης. Δεν είναι ένα φαινόμενο που αφορά μόνο την Ελλάδα ή τη λεκάνη της Μεσογείου, αφορά όλο τον κόσμο. Τα φυτά, εκτός από τροφή, προσφέρονται με διάφορες χρηστικές εφαρμογές για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων διαφόρων ασθενειών. Παράλληλα, αναγνωρίζονται τα φυτά εκείνα που επιδρούν στο κεντρικό νευρικό σύστημα, με αποτέλεσμα να συνδέονται με υπερφυσικές δυνάμεις και να γίνονται μέσο θρησκευτικών τελετών και βοτανομαγείας. Έτσι, έχουμε το παράδειγμα της μήκωνος της υπνοφόρου, από τα χαραγμένα κώδια της οποίας (κάψες που απομένουν όταν πέσουν τα πέταλα του άνθους) βγαίνει ένας πηκτός χυμός, ένας οπός, που ξεραίνεται και αποτελεί το όπιο. Το φυτό αυτό ήταν γνωστό από χιλιετίες στη λεκάνη της Μεσογείου, όπου χρησιμοποιούσαν το όπιο, συνήθως ανακατεμένο με κρασί, ως αναλγητικό και καταπράυντικό φάρμακο. Σήμερα, γνωρίζουμε ότι οι ιδιότητες αυτές οφείλονται στα δραστικά αλκαλοειδή μορφίνη, κωδεΐνη και θηβαΐνη. Υπάρχουν ιστορικά κείμενα που αναφέρουν χρήση του οπίου στην Αίγυπτο. Άλλωστε, από τη Μινωϊκή Κρήτη έχει διασωθεί ένα γυναικείο αγαλματίδιο περίπου του 1500 π.Χ., με διάδημα από κώδια, γνωστό ως “Θεά των Μηκώνων”. Μερικοί πιστεύουν ότι παριστάνει μια θεά της γονιμότητας, επειδή τα κώδια είναι γεμάτα με εκατοντάδες μικρούς σπόρους, κατ’ αναλογία με το ρόδι που αποτελούσε σύμβολο γονιμότητας για τη Δήμητρα. Άλλοι, όμως, μεταξύ των οποίων και εγώ, πιστεύουν ότι επρόκειτο για κάποια ιέρεια βοτανομαγικών τελετών, στις οποίες σημαντικό ρόλο διαδραμάτιζαν οι ψυχοδραστικές ιδιότητες του οπίου.

Κάτι ανάλογο συμβαίνει και με το μανδραγόρα, ένα φυτό με περίεργη ανθρωπόμορφη ρίζα. Η χρήση του μανδραγόρα είχε συνδεθεί με πολλές μαγικές δοξασίες και τελετές. Σύμφωνα με μια θεωρία, μανδραγόρα χρησιμοποιούσαν και οι πυθίες των Δελφών προκειμένου να δώσουν τους χρησμούς τους. Πράγματι, ο μανδραγόρας είναι πολύ πλούσιος σε αλκαλοειδή του τροπανίου, του τύπου της ατροπίνης και της σκοπολαμίνης, που προκαλούν θόλωση της διάνοιας, ηχολαλία (τάση επανάληψης της τελευταίας λέξης μιας φράσης), καθώς και έντονη ξηροστομία και δυσαρθρία. Τα συμπτώματα αυτά είναι συμβατά με αρκετές πληροφορίες που έχουμε για τις πυθίες, οι οποίες ήταν εκστατικές και είχαν δυσνόητη εκφορά του λόγου. Ίσως θα αρκούσε να προσθέσω στο σημείο αυτό ότι και ο σημερινός “ορός της αλήθειας” είναι στην πραγματικότητα ένα διάλυμα σκοπολαμίνης.



Απεικόνιση φαρμακευτικού φυτού σε πρώιμο ελληνικό χειρόγραφο του έργου του Διοσκοριδή “Περί Ιατρικής Ὑγῆς”. Διακρίνεται σχολιασμός στα αραβικά. Κώδικας της Βιβλιοθήκης της Νεαπόλεως.

Και για να μη νομίζουμε ότι αυτά όλα αποτελούν ευρωπαϊκό νεωτερισμό, πρέπει να τονιστεί ότι αντίστοιχες βοτανομαγικές τελετές υπήρχαν σε ολόκληρο τον κόσμο, ανάλογα με τα βότανα που αυτοφύονται σε κάθε περιοχή της γης. Για παράδειγμα, στην άλλη μεριά του Ατλαντικού, οι Αζτέκοι είχαν θεοποιήσει και λάτρευαν τα μανιτάρια του γένους Ψιλοκύβη, για τα οποία ξέρουμε σήμερα ότι περιέχουν ψιλοκυβίνη, ουσία με ισχυρή ψευδαισθησιογόνο δράση. Κατά συνέπεια, παρό-

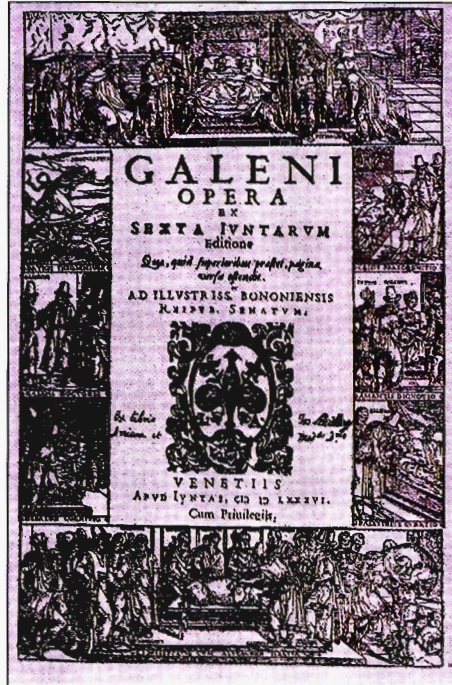
μοια φαινόμενα παρατηρήθηκαν σε όλα τα μήκη και σε όλα τα πλάτη, όποτε ο άνθρωπος είχε τη δυνατότητα να πειραματίζεται με τη φύση.

Στη σημερινή διάλεξη θα προσπαθήσω να δώσω ένα πανόραμα της ιστορικής εξέλιξης των φαρμάκων ως θεραπευτικών μέσων. Νομίζω ότι είναι απαραίτητο να ξεκινήσουμε από τη σημασία της λέξης “φάρμακο”. Η λέξη αυτή έχει περάσει σήμερα πρακτικώς σε όλες τις γλώσσες, με τον ένα ή τον άλλο τρόπο, ως *pharmacology*, *pharmacy* κ.ο.κ. Ίσως ακόμη και εμείς που είμαστε Έλληνες δεν γνωρίζουμε ότι η λέξη φάρμακο είναι ομηρική και σημαίνει “βοτάνι”, δηλαδή φυτό με κάποια γενική βιολογική δράση. Τα έπη του Ομήρου περιέχουν πολλά προσδιοριστικά επίθετα για φάρμακα, όπως “εσθλό” (ευεργετικό), “άχολο” (καταπραυντικό), “νηπενθές” (ευφορικό), “οδυνήφατο” (αναλγητικό), “λυγρό” (ολέθριο) ή “ουλόμενο” (θανατηφόρο). Ωστόσο, συνήθως δεν είναι σαφές για ποιο ακριβώς βότανο πρόκειται.

Στην κλασική αρχαιότητα, η λέξη φάρμακο διατηρεί την εννοιολογική ευρύτητα που της έδινε ο Όμηρος, δηλαδή γενικώς κάποιο δραστικό φυτό. Έτσι, εκτός από τα θεραπευτικά φάρμακα, υπάρχουν επίσης τα “δηλητήρια φάρμακα” (βλαπτικά βότανα). Άλλωστε, ξεχωριστή κατηγορία αποτελούσαν τα “τοξικά φάρμακα”, τα βότανα που χρησιμοποιούσαν οι τοξότες για να αλείφουν τις αιχμές των βελών τους. Από εκεί προκύπτει η λέξη “τοξικολογία” αλλά και η λέξη “τοξικός” ως επίθετο με την ευρύτερη έννοια του βλαπτικού παράγοντα, όπως έχει περάσει στη σύγχρονη διεθνή επιστημονική ορολογία.

Η Ιπποκρατική Σχολή (5ος και 4ος π.Χ. αιώνες) αναφέρει σχεδόν εκατό φυτικά φάρμακα, τα οποία αποτελούν την πρώτη γραπτή μαρτυρία για τη θεραπευτική χρήση βοτάνων, τουλάχιστον στην ελληνική γλώσσα. Οι ιατρικές εφαρμογές αυτών των φυτών δεν στερούνται επιστημονικής βάσης, όπως προκύπτει από τα δεδομένα της σύγχρονης Φαρμακογνωσίας, δηλαδή της επιστήμης που ασχολείται με τις ιδιότητες των φαρμακευτικών φυτών. Εκείνος, όμως, ο οποίος πραγματικά συνέβαλε στη διάδοση, την εγκαθίδρυση και την καθιέρωση της Φαρμακογνωσίας είναι ο Διοσκορίδης (1ος μ.Χ. αιώνας), γιατρός του ρωμαϊκού

στρατού, Έλληνας με καταγωγή από την Κιλικία. Ακολουθώντας τα στρατεύματα, ο Διοσκορίδης ταξίδευε σε όλη την ευρύτερη λεκάνη της Μεσογείου, συλλέγοντας πληροφορίες λαϊκής βοτανοθεραπευτικής, προσδιορίζοντας και ταξινομώντας φαρμακευτικά φυτά. Μεταξύ άλλων, ο Διοσκορίδης συνέγραψε πέντε βιβλία “Περί Ιατρικής Ύλης” (δηλαδή περί θεραπευτικών μέσων), στα οποία περιλαμβάνονται πολλά φυτά με αναγνωρισμένες από τη σύγχρονη επιστήμη φαρμακευτικές ιδιότητες. Αναφέρει επίσης διάφορα φυτά με κάποιες υποτιθέμενες ευεργετικές ιδιότητες, που όμως με τον καιρό εγκαταλείφθηκαν ως αναποτελεσματικά. Μεταγενέστερα χειρόγραφα του έργου του, με εξαιρετική εικονογράφηση, σώζονται σε κώδικα της Μονής Μεγίστης Λαύρας του Αγίου Όρους, καθώς και στις βιβλιοθήκες της Βιέννης και της Νάπολης.



Μία από τις πρώτες λατινικές εκδόσεις των έργων του Γαληνού (Βενετία, 1556).

Ανάλογη ήταν η πορεία των έργων του Γαληνού, επίσης ελληνικής καταγωγής Ρωμαίου γιατρού (2ος μ.Χ. αιώνας), ο οποίος συνέχισε την παράδοση της Ιπποκρατικής Ιατρικής, την κωδικοποίησε και την εμπλούτισε με τις θεραπευτικές γνώσεις της εποχής του.

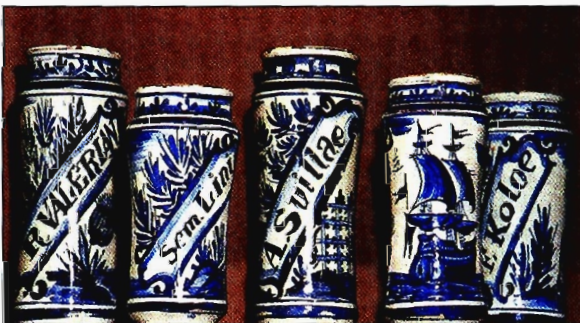
ΜΕΣΑΙΩΝΑΣ – ΑΝΑΓΕΝΝΗΣΗ

Τα ελληνικά και λατινικά χειρόγραφα του Διοσκορίδη, του Γαληνού και των μαθητών τους αποτέλεσαν τη βάση της Βυζαντινής Ιατρικής, η

οποία τα αναπαρήγαγε και τα εμπλούτισε. Τυπικό παράδειγμα, το έργο “Δυναμερόν” του Νικολάου Μυρεψού (12ος μ.Χ. αιώνας), το οποίο αποτελεί ένα είδος θεραπευτικού οδηγού για πολλές ασθένειες και στο οποίο περιγράφονται οι “δυνάμεις” (ιδιότητες) πολλών βοτάνων.

Τα σημαντικότερα έργα του Διοσκορίδη και του Γαληνού μεταφράστηκαν σε πολύ πρώιμη φάση στα Αραβικά, επηρεάζοντας καθοριστικά όλη τη μετέπειτα εξέλιξη της Αραβικής Ιατρικής, όπως φαίνεται και από τα επιστημονικά κείμενα του διάσημου ιατροφιλόσοφου Αβικέννα (10ος μ.Χ. αιώνας). Παράλληλα, με την κατάληψη της Ισπανίας από τους Άραβες, οι μεταφράσεις αυτών των έργων πέρασαν στη νότια και κεντρική Ευρώπη, όπου αποτέλεσαν βιβλία αναφοράς επί πολλούς αιώνες.

Έτσι, οι πρωταρχικές πληροφορίες για τα φαρμακευτικά φυτά διαχέονται σε ολόκληρο τον τότε γνωστό κόσμο, όπου κυριολεκτικά κυριαρχούν μέχρι την Αναγέννηση. Ωστόσο, τα κείμενα αυτά, πέραν της προφανούς ωφέλειας για την Ευρωπαϊκή Ιατρική, μετέφεραν και την αίγλη κάποιας “αυθεντίας”, γεγονός που είχε ανασταλτική επίδραση στην ανανέωση των επιστημονικών γνώσεων. Ιδιαίτερα στην περίπτωση του Γαληνού, ακόμη και πολλές λανθασμένες αντιλήψεις του για την ανατομία και τη φυσιολογία του ανθρωπίνου σώματος αποτελούσαν δογματικές “αλήθειες” που καταρρίφθηκαν με μεγάλη δυσκολία, προς το τέλος της περιόδου της Αναγέννησης.



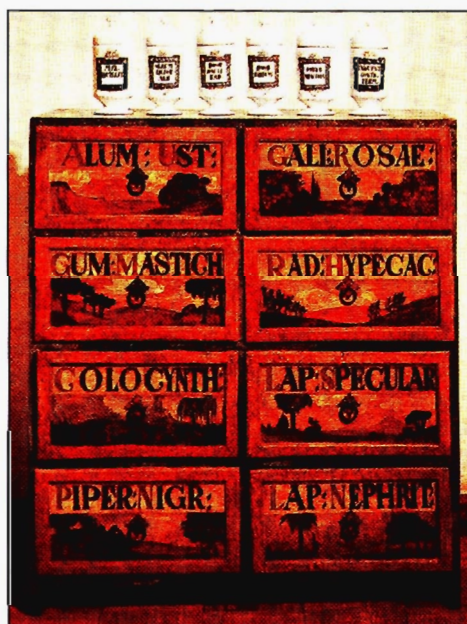
Φαρμακοδοχεία τύπου Arbarello από φαγεντιανή, R. Valerian (ρίζωμα βαλεριάνας), Sem. Lini (λιναρόσποροι) και A. Scillae (κόνδυλος σκυλοκρεμμύδας). Ισπανία, 17ος αιώνας.

Τα ήδη γνωστά από την αρχαιότητα βότανα αποτελούν την αρχική παρακαταθήκη φαρμάκων στην Ευρωπαϊκή Ιατρική. Μερικά, μάλιστα, από αυτά θα παραμείνουν στο οπλοστάσιο της θεραπευτικής πρακτικώς μέχρι τη σημερινή εποχή.

Τα περισσότερα φάρμακα κατά το Μεσαίωνα και την Αναγέννηση αποτελούνται από μεμονωμένα βότανα ή από μίγματα βοτάνων. Ορισμένα από αυτά είναι εύκολο να τα αναγνωρίσουμε ακόμη και σήμερα, επειδή τα χρησιμοποιούσε η επίσημη Ιατρική μέχρι και τις αρχές του 20ού αιώνα. Για παράδειγμα, ο λιναρόσπορος ήταν απαραίτητος για τους “συναπισμούς”, δηλαδή για την εφαρμογή καταπλάσμάτων επάνω σε πονεμένες αρθρώσεις. Από τη σκυλοκρεμμύδα, το γνωστό φυτό που συνδέεται με τα έθιμα των Χριστουγέννων, χρησιμοποιούσαν μέχρι το Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο το καρδιοτονωτικό αλκαλοειδές σκιλλαρένη. Η βαλεριάνα χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα ως ήπιο υπνωτικό, σε μερικά προϊόντα φυτικής προέλευσης.

Εκτός από τα θεραπευτικά μέσα που περιείχαν γνωστά βότανα, ευρεία χρήση είχαν και κάποια άλλα “φάρμακα”, εξωτικά και σπάνια, που ήταν πολύ ακριβά, όπως π.χ. η μαστίχα της Χίου, το μαύρο πιπέρι της Ασίας ή ο νεφρίτης λίθος της Αιγύπτου. Ο μυστικισμός αποτελεί ένα σημαντικό στοιχείο που συχνά περιβάλλει πολλά από τα φαρμακευτικά προϊόντα και την πρακτική του θεραπευτή. Τα σπάνια φάρμακα είναι πολύ δυσεύρετα και επομένως πολύ ακριβά. Κατά τεκμήριο, οφείλουν να είναι και πάρα πολύ αποτελεσματικά.

Αρκετά συχνά, επειδή πολλά φαρμακεία αναπτύσσονται και λειτουργούν μέσα σε μοναστήρια, υπάρχουν διάφορες “σπενσιαλιτέ” από μίγματα βοτάνων



Πορσελάνινα φαρμακευτικά βάζα και ξύλινο ζωγραφισμένο ερμάριο για αποθήκευση πρώτων υλών. Διακρίνονται ορισμένα “εξωτικά φάρμακα”, όπως μαστίχα της Χίου και μαύρο πιπέρι. Αυστρία, 18ος αιώνας.

με ονομασίες θρησκευτικού περιεχομένου. Μερικά από αυτά τα μίγματα, όπως η βενεδικτίνη, έχουν επιβιώσει μέχρι σήμερα ως απλά ηδύποτα.

Το πιο διαδεδομένο μίγμα βοτάνων ήταν η θηριακή, την οποία είχε αναπτύξει αρχικά ο Γαληνός και είχαν συμπληρώσει οι μαθητές του Νίκανδρος και Ανδρόμαχος. Η θηριακή ήταν ένα μίγμα περίπου εξήντα βοτάνων το οποίο, όπως λέει και το όνομά του, προοριζονταν ως αντίδοτο κατά των “θηρίων”, δηλαδή για τα δαγκώματα άγριων ζώων και φιδιών ή για τους νυγμούς σκορπιών και εντόμων. Ένα πολύ χρήσιμο φάρμακο για τους μετακινούμενους σε άγνωστες περιοχές Ρωμαίους στρατιώτες. Δεν είναι, βεβαίως, τυχαίο ότι από τα εξήντα συστατικά της θηριακής πρωταρχική θέση κατείχε το όπιο.

Η θηριακή χρησιμοποιήθηκε ευρύτατα από όλους τους γιατρούς. Κατά την Αναγέννηση ήταν μία από τις βασικότερες πηγές πλούτου της Βενετίας, τουλάχιστον στο χώρο της φαρμακευτικής. Οι Βενετιάνοι παρασκεύαζαν θηριακή σε δημόσια τελετή μέσα στο παλάτι των Δόγηδων, παρουσία ευγενών και απλών ανθρώπων. Τα εξήντα συστατικά, τα οποία η Βενετία ως θαλασσοκράτειρα είχε τη δυνατότητα να βρísκει και να συγκεντρώνει από τα πέρατα του κόσμου, ανακατεύονταν σε μεγάλες λεκάνες για να προκύψει το τελικό παχύρρευστο προϊόν. Η θηριακή της Βενετίας (*Theriaca Venetae*) αποτέλεσε τον προάγγελο των

“σπесиαλιτέ” για τα φαρμακευτικά προϊόντα, επειδή ήταν ένα προϊόν έτοιμο προς χρήση, χωρίς περαιτέρω εργασία από το φαρμακοποιό. Η βενετσιάνικη θηριακή ήταν πραγματικά διάσημη και περιζήτητη, μέχρι και τα τέλη του 19ου αιώνα, όπως προκύπτει από επιστημονικά και λογοτεχνικά κείμενα. Στα “Συριανά διη-



Επισμαλτωμένα φαρμακευτικά μπουκάλια. Το ένα περιείχε παρασκεύασμα θηριακής. Γερμανία, 18ος αιώνας.

γήματα”, ο Ροϊδης περιγράφει τη χρήση και την κατάχρηση της θηριακής για το κοινό κρυολόγημα. Αυτή η θεραπευτική εφαρμογή, επειδή ακριβώς υπήρχε το όπιο, δεν είναι αξιοπερίεργη. Η αναλγητική και αντιβηχική δράση του οπίου είναι πράγματι ευεργετική για τα συμπτώματα της γρίπης. Εκείνο που πρέπει επίσης εδώ να αναφέρουμε, είναι ότι και η λέξη “θηριακλής” προέρχεται από ορισμένους ασθενείς οι οποίοι χρησιμοποιούσαν πολύ συχνά θηριακή και τελικά εγκαθιστούσαν ένα είδος φαρμακευτικής εξάρτησης, επειδή ακριβώς το όπιο έχει και εξαρτησιογόνες ιδιότητες.

Στο σημείο αυτό, θα ήταν παράλειψη να μην τονιστεί ότι οι Άραβες, εκτός από τη συμβολή τους στο να μεταφράσουν το Διοσκορίδη και να τον διαδώσουν μέσω της Ισπανίας στην Ευρώπη, συνέβαλαν στην ανάπτυξη της Φαρμακευτικής με την καλλιέργεια της Αλχημείας. Οι αλχημιστές πειραματιζόνταν, όπως είναι γνωστό, για την ανακάλυψη νέων χημικών στοιχείων και κυρίως για τη δυνατότητα μετατρο-



Δημόσια τελετή παρασκευής βενετσιάνικης θηριακής στο παλάτι των Δόγηδων. Χρωμολιθογραφία του G. Guidicini (Δημοτική βιβλιοθήκη της Μπολόνας, τέλη του 18ου αιώνα).

πής διαφόρων μη ευγενών μετάλλων σε χρυσό. Αυτή η προσπάθεια είχε τη μορφή συγκροτημένης και συστηματικής επιστημονικής έρευνας, η οποία όμως καλυπτόταν και από έναν έντονο μυστικισμό. Γεγονός παραμένει ότι οι αλχημιστές, με τα πενιχρά μέσα που είχαν στη διάθεσή τους, έθεσαν τα θεμέλια για την ανάπτυξη της Χημείας, και κατά συνέπεια και της Φαρμακευτικής. Εκείνο το οποίο πρέπει επίσης να αναγνωριστεί στους Άραβες είναι η σημαντικότερη ανακάλυψη της απόσταξης ήδη κατά το Μεσαίωνα. Η μέθοδος της απόσταξης αποτέλεσε πραγματική επανάσταση, επειδή από τα αδρά μέρη ενός φυτού –τους καρπούς, τα φύλλα, τις

ρίζες, τα ξεραμένα άνθη κ.λπ.– κατέστη δυνατή η απομόνωση αιθέριων ελαίων και άλλων δραστικών συστατικών. Άλλωστε, η απόσταξη αιθυλικής αλκοόλης προσέθεσε στη μεθοδολογία των αλχημιστών έναν ισχυρό οργανικό διαλύτη που επέτρεπε την επεξεργασία διαφόρων ρητινών και πολλών άλλων φυτικών προϊόντων. Με την πρακτική αυτή άνοιξε ο δρόμος για την περαιτέρω μελέτη μεμονωμένων και καθαρών χημικών ενώσεων, τόσο στο εργαστήριο όσο και στη Θεραπευτική.



Αναπαράσταση εργαστηρίου σε Φαρμακείο της Βουδαπέστης του 16ου αιώνα, όπου φαίνονται οι επιρροές της Αλχημείας (Μουσείο Semmelweis της Ιστορίας της Ιατρικής).

Όπως ήδη ανέφερα, τα φαρμακεία αναπτύσσονται πολύ συχνά μέσα σε μοναστήρια. Αυτό συμβαίνει για δύο κυρίως λόγους. Κατ' αρχάς, οι μοναχοί διαθέτουν παλαιά χειρόγραφα τα οποία αναπαράγουν στις βιβλιοθήκες τους, τα μελετούν και τα συμπληρώνουν. Γνωρίζουν τα φαρμακευτικά φυτά και τα καλλιεργούν. Με αυτόν

τον τρόπο καλύπτουν τις ανάγκες τους σε φάρμακα όταν οι ίδιοι αρρωστήσουν. Από την άλλη μεριά, έχοντας ανεπτυγμένα φαρμακεία και μεγάλη συλλογή βοτάνων, παρέχουν θεραπευτικές υπηρεσίες σε προσκυνητές και άλλους επισκέπτες. Έτσι, δημιουργούνται οι προϋποθέσεις για την ανάπτυξη μικρών νοσηλευτηρίων, τα οποία αποτελούν πρόδρομες μορφές των σημερινών νοσοκομείων. Αναπόσπαστο και απαραίτητο τμήμα αυτών των νοσηλευτηρίων αποτελεί το φαρμακείο, μια αυτόνομη και πλήρως οργανωμένη μονάδα για την παρασκευή φαρμάκων σε μικρές ή μεγάλες ποσότητες, ανάλογα με τις ανάγκες. Εδώ υπήρχαν πέτρινα ή σιδερένια γουδιά, μεγάλες λεκάνες ανάδευσης, αποστακτήρες, δοχεία φύλαξης των πρώτων υλών, καθώς και φιαλίδια και φαρμακοδοχεία από φαγεντιανή, γυαλί ή πορσελάνη. Τα έτοιμα φάρμα-

κα διατηρούνται στα ράφια του φαρμακείου, συνήθως με περίτεχνο ξύλινο διάκοσμο, που δημιουργεί το ανάλογο υποβλητικό περιβάλλον για τον ασθενή.

Ο θεραπευτής καθορίζει τη χρήση των φαρμάκων για κάθε ασθενή, αλλά έχει τη συμπαράσταση ενός βοηθού για την κοπιαστική προετοιμασία των τελικών προϊόντων, διαλυμάτων, βαμμάτων, πομάδων, καταπλάσμάτων και αλοιφών. Ανάλογη είναι η εικόνα του χώρου εργασίας των ιατρών γενικότερα, οι οποίοι είναι υποχρεωμένοι να διατηρούν τα δικά τους φάρμακα και να έχουν τη δυνατότητα παρασκευής νέων μιγμάτων για τους ασθενείς τους. Έτσι, είναι απαραίτητη η βοήθεια από έναν “φαρμακοποιό”. Στα ιατρεία και τα φαρμακεία της εποχής εκείνης είναι αναγκαία η εξασφάλιση παρακαταθήκης πρώτων υλών, μερικές φορές

εξαιρετικά δυσεύρετων που έρχονται σε μεγάλες ποσότητες από μακρινά μέρη. Συνήθως δίπλα στο κυρίως φαρμακείο, δημιουργείται η “αποθήκη”, που σε ορισμένες γλώσσες καταλήγει να σημαίνει “φαρμακείο” κατά συνεκδοχή (π.χ. Apotheke, Arteekki, Patika, στη γερμανική, φιλανδική και ουγγρική αντίστοιχα).



Το Φαρμακείο του νοσοκομείου Hôtel Dieu της Λιόν, με αυθεντικό εξοπλισμό από τα τέλη του 17ου αιώνα. Διακρίνονται ορειχάλκινα σκεύη για την παραγωγή φαρμάκων, καθώς και ένας μεγάλος αποστακτήρας.

Στις πόλεις-κράτη του Μεσαίωνα, οι άρχοντες διατηρούν δικό τους φαρμακείο και έχουν τον προσωπικό τους ιατρό ή φαρμακοποιό. Τα άτομα αυτά απολαμβάνουν ιδιαιτέρων αμοιβών και προνομίων, επειδή ανήκουν στο στενό περιβάλλον του άρχοντα. Πολύ συχνά αποκτούν και τίτλους ευγενείας. Έτσι, ο άρχοντας και η οικογένειά του εξασφαλί-

ζουν έναν έμπιστο θεραπευτή και απομακρύνουν τον κίνδυνο να δηλητηριαστούν από τους τυχόν δολοπλόκους της αυλής τους.

Όσοι γνωρίζουν τα φαρμακευτικά φυτά, τα δραστικά τους μέρη και τον τρόπο επεξεργασίας τους για την παρασκευή φαρμάκων δημιουργούν με την πάροδο του χρόνου τη συντεχνία των φαρμακοποιών. Η Φαρμακευτική αναπτύσσεται ως ξεχωριστή επιστήμη, παράλληλα με την Ιατρική. Έτσι, τα φαρμακεία εξελίσσονται σε αυτοτελείς χώρους συλλογής, αποθήκευσης και επεξεργασίας βοτάνων και διάθεσης φαρμακευτικών προϊόντων.

Στα πρώτα φαρμακεία διακρίνει κανείς εύκολα ένα χαρακτήρα λιτής μεγαλοπρέπειας. Ο ασθενής ο οποίος πηγαίνει να πάρει το φάρμακό του βρίσκεται σε ένα περιβάλλον σχεδόν εκκλησιαστικό, όπου κυριαρχεί η αυστηρή και πλούσια επίπλωση, καθώς και ο διάκοσμος από πολυτελή φαρμακοδοχεία με ακατανόητες λατινικές ονομασίες ουσιών. Αναμφισβήτητα, όλα αυτά τα στοιχεία αποτελούν μέρος της θεραπείας, με την έντονη υποβλητικότητα τους. Η συνταγή του ιατρού αποτελεί γραπτή εντολή προς το φαρμακοποιό για την παρασκευή ενός ή περισ-



Φαρμακείο στα τέλη του 19ου αιώνα. Ειδικός καθιστικός χώρος αναμονής του πελάτη, μέχρι “να εκτελεστεί” η συνταγή (Βουδαπέστη, Μουσείο Semmelweis της Ιστορίας της Ιατρικής).

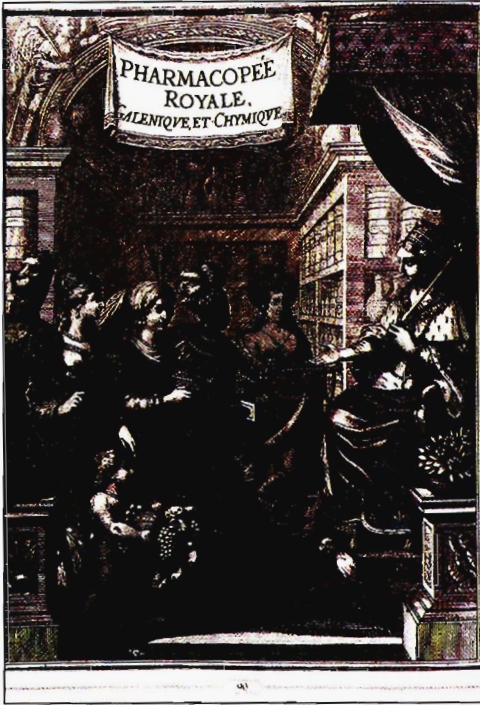
σοτέρων φαρμάκων. Ο ασθενής περιμένει να εκτελεστεί η συνταγή του. Συνήθως ο φαρμακοποιός πηγαίνει σε ένα μικρό εργαστήριο πίσω από τον πάγκο για να εκτελέσει τη συνταγή. Ως ανάμνηση αυτής της εποχής, έχουμε την επιγραφή που βλέπουμε σήμερα στα φαρμακεία “Εκτελούνται συνταγαί του ΙΚΑ”. Η διαδικασία αυτή διατηρήθηκε μέχρι τα

μέσα του 20ού αιώνα, οπότε περάσαμε στη σημερινή μορφή των φαρμακείων με τα έτοιμα φαρμακευτικά ιδιοσκευάσματα, τα οποία διακινούνται ως απλά εμπορικά προϊόντα.

Με το τέλος του Μεσαίωνα και την ανατολή της Αναγέννησης, στο πεδίο της Θεραπευτικής σημειώνονται δύο σημαντικές καινοτομίες: τα θεραπευτικά μέσα εμπλουτίζονται με άγνωστα φαρμακευτικά φυτά που εισάγονται από το Νέο Κόσμο, ενώ παράλληλα αξιοποιούνται οι γνώσεις της Αλχημείας σχετικά με διάφορα μέταλλα ή αμέταλλα χημικά στοιχεία. Έτσι αλλάζει σημαντικά το τοπίο της παραδοσιακής “Ιατρικής Ύλης” του Διοσκορίδη και του Γαληνού.

Ο Παράκελσος, Ελβετός ιατροφιλόσοφος (1493-1541), εισάγει στη Θεραπευτική πολλά ανόργανα στοιχεία, ενώ αμφισβητεί τις κλασικές αντιλήψεις για την παθογένεια των νόσων. Δηλαδή, στη φάση αυτή, ξεφεύγουμε από τα καθιερωμένα φαρμακευτικά προϊόντα φυτικής προέλευσης και περνάμε σε πειραματισμούς με άλλα φυσικά μέσα όπως ο υδράργυρος, το θείο κ.ά. Αν και αμφισβητήθηκαν έντονα από τους σύγχρονους του, οι νέες αντιλήψεις του Παράκελσου έδωσαν μεγάλη ώθηση στη Θεραπευτική. Πολλά από τα φάρμακά του ήταν χρήσιμα και επιβίωσαν για μεγάλο χρονικό διάστημα: οι ενώσεις υδραργύρου ως αντισηπτικά, ο αντιμονιούχος οίνος ως εμετικό, τον οποίο χρησιμοποιούσαν μέχρι τις αρχές του 20ού αιώνα, ή ο γνωστός σε όλους μας σίδηρος, που χρησιμοποιείται ακόμη και σήμερα σε περιπτώσεις σιδηροπενικής αναιμίας.

Με την ανακάλυψη της Αμερικής και τα ταξίδια των εξερευνητών σε ολόκληρο τον κόσμο, εισάγονται πολλά εξωτικά φαρμακευτικά προϊόντα φυτικής ή ζωικής προέλευσης. Επιπλέον, δημοσιεύονται πολλές μελέτες για τη χλωρίδα των νέων κτήσεων, κυρίως από Ισπανούς και Ολλανδούς μελετητές. Εκτός από τα νέα φυτά τα οποία περιγράφονται σε πολλές από αυτές τις μελέτες έχουμε και νέες θεραπευτικές μεθόδους, όπως η εισπνοή καπνού ή ο υποκαπνισμός ολόκληρου του σώματος. Κορυφαία φυσιογνωμία στη μελέτη και την εισαγωγή νέων φαρμακευτικών φυτών ήταν ο Nicolas Monardes, Ισπανός γιατρός και φυσιοδίφης (1493-1588), ο οποίος είχε ακολουθήσει κάποιες από τις πρώτες



Εξώφυλλο της Γαλλικής Φαρμακοποιίας του 1676. Η Φαρμακευτική παρουσιάζεται αλληγορικά ως βασίλισσα που δέχεται τα φυτικά, ζωικά και ορυκτά δώρα των τεσσάρων ηπείρων (Ευρώπη, Ασία, Αφρική και Αμερική).

αποστολές προς την Αμερική. Μάλιστα, σε ένα από τα έργα του (“Ιατρικά Φυτά των Δυτικών Ινδιών”, Σεβίλη 1574), παρουσιάζει με ιδιαίτερη θέρμη το φυτό tabaco, του οποίου εξυμνεί τις “σπουδαίες αρετές” και τις “αξιοθαύμαστες επιδράσεις” στον ανθρωπινό οργανισμό. Ο καπνός (*Nicotiana tabacum*) είχε πράγματι θεωρηθεί για ένα μεγάλο διάστημα σπουδαίο φάρμακο κατά της ημικρανίας. Όπως πολλά άλλα “θαυματοουργά” φάρμακα, έκανε και αυτός τον κύκλο του πριν καταλήξει στη σημερινή του χρήση που δεν έχει σχέση με την επίσημη Θεραπευτική.

Το κείμενο του Monardes είναι χαρακτηριστικό εκείνης της εποχής, επειδή πολλά νέα

φυτά περιβάλλονται πράγματι με φαρμακευτική αίγλη. Υπάρχουν παραδείγματα που δείχνουν ότι αυτός ο αρχικός ενθουσιασμός δεν ήταν πάντοτε εφήμερος. Από τη Λατινική Αμερική εισήχθησαν μεταξύ άλλων το κουράριο και η κινίνη. Το κουράριο, μετά από τις μνημειώδεις μελέτες του Claude Bernard, καθιερώθηκε ως πολύτιμο φάρμακο στην αναισθησιολογία, χάρη στις μυοχαλαρωτικές του ιδιότητες. Η κινίνη είναι γνωστή σε όλους, επειδή συνέβαλε σημαντικά στην εκρίζωση της ελονοσίας. Άλλωστε η κινιδίνη, που είναι το ισομερές της κινίνης, εξακολουθεί να αποτελεί ένα χρήσιμο αντιαρρυθμικό φάρμακο.

Η αναζήτηση νέων φαρμάκων οδήγησε συχνά και σε κάποια ακραία φαινόμενα, όπως η χρησιμοποίηση σκόνης από αιγυπτιακές μούμιες που έφεραν μαζί τους Γάλλοι στρατιώτες μετά από την εκστρατεία του Ναπολέοντα στην Αίγυπτο (τέλη 18ου αιώνα). Ασφαλώς η πρακτική αυτή κρύβει ένα έντονο στοιχείο μυστικισμού, όπως ήδη αναφέρθηκε για άλλα εξωτικά προϊόντα. Κάτι το εξαιρετικά δυσεύρετο και το πολύ ακριβό έπρεπε να είναι κατά τεκμήριο και αποτελεσματικό, όταν μάλιστα είναι ανθρώπινης προέλευσης.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η πρακτική αυτή συνεχίστηκε, με την καλούμενη “βιοθεραπεία” που γνώρισε μεγάλη άνθηση στις αρχές του 20ού αιώνα, αλλά εξακολουθεί να έχει μερικούς οπαδούς ακόμη και σήμερα. Αρχικά, η βιοθεραπευτική Ιατρική χρησιμοποιούσε σκόνη από αποξηραμένους ανθρώπινους ιστούς, κυρίως ενδοκρινείς αδένες. Αυτό είναι κατανοητό για μια εποχή όπου δεν υπήρχαν συνθετικά ανάλογα των ανθρωπίνων ορμονών. Η σύγχρονη εκδοχή της βιοθεραπείας περιλαμβάνει κάποιες περίεργες θεραπευτικές προσεγγίσεις, οι οποίες χρησιμοποιούν εκχυλίσματα ανθρωπίνων κυττάρων, με αόριστες θεραπευτικές ενδείξεις και χωρίς τεκμηριωμένη αποτελεσματικότητα. Οι περισσότερες από αυτές τις “θεραπείες” στερούνται επίσημης κρατικής έγκρισης, παρ’όλα αυτά έχουν κάποια σταθερή πελατεία. Κατά πάσα πιθανότητα, η δημοτικότητα αυτών των πρακτικών έχει τις ρίζες της σε κάποια στοιχεία αρχέγονου μυστικισμού και αυθυποβολής.

ΝΕΟΤΕΡΟΙ ΧΡΟΝΟΙ

Η μεγαλύτερη τομή στη φαρμακοθεραπεία συμβαίνει περίπου στα μέσα του 19ου αιώνα, ως αποτέλεσμα της θεαματικής ανάπτυξης αφενός της Οργανικής Χημείας και αφετέρου της βιομηχανίας. Μεταξύ του 1850 και του 1950 πραγματοποιούνται γιγαντιαία βήματα στους ρυθμούς ανακάλυψης και ανάπτυξης νέων φαρμάκων. Μέσα σε εκατό χρόνια η πρόοδος της Φαρμακολογίας είναι τόσο εντυπωσιακή, ώστε υπερφαλαγγίζει κατά πολύ τις γνώσεις που είχαν αθροιστεί σε όλο το προηγούμενο διάστημα της ανθρώπινης Ιστορίας. Συμβαίνουν πραγματικά



Χρωμολιθογραφία του 1901, στην οποία παρουσιάζονται τα αλκαλοειδή που διέθετε στο εμπόριο η εταιρεία New York Quinine and Chemical Works.

συγκλονιστικά πράγματα, όσα δεν είχαν συμβεί επί σχεδόν 25 αιώνες πριν.

Πρωτίστως, η ανάπτυξη της βιομηχανίας επέτρεψε τη μαζική επεξεργασία των φαρμακευτικών φυτών, την απομόνωση των δραστικών τους συστατικών, την τυποποίηση των πρώτων υλών και τη διανομή τους σε ολόκληρο τον κόσμο. Ουσίες όπως η μορφίνη, η στρυχνίνη και η κοκαΐνη διατίθενται μέσω του εμπορίου και είναι εύκολο να μελετηθούν περαιτέρω στο εργαστήριο ή στην κλινική πράξη. Στην Ευρώπη, η βιομηχανική επανάσταση βαίνει παράλληλα με την τεράστια ανάπτυξη της Οργανικής Χημείας, ιδιαίτερα στη Γερμανία, τη Γαλλία

και την Αγγλία. Η ανάλυση των δραστικών φαρμακευτικών ουσιών επιτρέπει τον πειραματισμό για την τροποποίηση των μορίων τους. Οι νέες συνθέσεις δοκιμάζονται στη Θεραπευτική. Έτσι, από τα αδρά φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία χρησιμοποιούνταν μέχρι τότε, όπως το όπιο, περνάμε σε καθαρές χημικές ενώσεις, όπως η μορφίνη. Με τη διακετυλίωση της μορφίνης προστίθεται στο οπλοστάσιο των φαρμάκων ένα νέο ημισυνθετικό μόριο, η ηρωΐνη, η οποία μάλιστα εισάγεται και στη θεραπευτική ως ένα απλό αντιβηχικό φάρμακο.

Τα παραδείγματα εισαγωγής νέων φαρμακευτικών μορίων είναι ατελείωτα. Σημειώνεται αληθινή φρενίτιδα στην ανάπτυξη νέων φαρμάκων, με απλές προσθήκες κάποιων χημικών ομάδων σε ήδη γνωστές χημικές

ενώσεις. Αυτό το βλέπει κανείς αν ανοίξει παλιά βιβλία των αρχών του 20ού αιώνα. Για παράδειγμα, στα τοπικά αναισθητικά υπάρχουν περισσότερες από 15 διαφορετικές φαρμακευτικές ενώσεις, χωρίς να αναφέρεται κάποια εξειδικευμένη δράση ή κάποιο πλεονέκτημα μιας νεότερης ένωσης έναντι κάποιας παλαιότερης. Ήταν κάτι που δεν απασχολούσε κανένα. Κύριος στόχος ήταν απλώς η εισαγωγή νέων μορίων.

Παράλληλα, η παραγωγή των φαρμάκων μαζικοποιείται και φεύγει από τα χέρια των φαρμακοποιών. Οι βιομηχανίες παρασκευάζουν τις “σπесиαλιτέ”, δηλαδή τα έτοιμα φαρμακευτικά προϊόντα που θα διατεθούν από το φαρμακείο. Ο φαρμακοποιός αρχίζει να “εκτελεί” τη συνταγή του γιατρού, με την απλή πώληση έτοιμων ιδιοσκευασμάτων. Στην Ελλάδα, οι πρώτες “σπесиαλιτέ”, δηλαδή τα έτοιμα προϊόντα που παίρνει ο φαρμακοποιός από το ράφι και τα δίνει στον πελάτη, ήταν σταθεροί συνδυασμοί κινίνης και σιδήρου για την αντιμετώπιση της ελονοσίας. Έκαναν την εμφάνισή τους στα φαρμακεία περί το 1920 και προέρχονταν από την Ιταλία (Ferroquina του οίκου Bisleri στο Μιλάνο).

Θα ήταν παράλειψη να αφήσουμε το 19ο αιώνα χωρίς να κάνουμε αναφορά ιδιαίτερα σε δύο επιστήμονες. Ο ένας είναι ο Claude Bernard (1813-78), ο οποίος θεωρείται ο πατέρας της Φυσιολογίας, αλλά είναι εκ



Εντιπωσιακή διαφήμιση για αντιβηχικό φάρμακο, τον 1890, στην οποία όμως δεν υπάρχει καμία πληροφορία για τα δραστικά συστατικά του προϊόντος.



*Ο Claude Bernard και οι μαθητές του.
Ελαιογραφία του L. Lhermitte (Παρίσι, 1889).*

των πραγμάτων και ο πατέρας της Φαρμακολογίας. Ο Claude Bernard μελετούσε τις φυσιολογικές λειτουργίες των ζώων και του ανθρώπου χρησιμοποιώντας φάρμακα ως “εργαλεία”, δηλαδή ως διερευνητικά μέσα. Λόγου χάρη, περιέγραψε πολύ καλά πώς λειτουργεί η νευρομυϊκή σύναψη, όπου το ηλεκτρικό

ερέθισμα περνάει από το νεύρο στο μυ και έχουμε τελικώς την κίνηση των μυών. Αυτό κατέστη δυνατό με τη χρήση του κουραζίου, το οποίο είχε εισαχθεί από τη Λατινική Αμερική. Στον Claude Bernard οφείλουμε, γενικότερα, τη γένεση της Πειραματικής Ιατρικής. Είναι ο πρώτος ο οποίος υπέδειξε ότι υπάρχει ανάγκη να μελετούνται τα φάρμακα, θεμελιώνοντας έτσι την ιδέα ότι χρειαζόμαστε τη Φαρμακολογία ως ένα νέο επιστημονικό κλάδο έρευνας. Υπάρχει η Φαρμακευτική που παρασκευάζει τα φάρμακα, υπάρχει η Ιατρική που τα χρησιμοποιεί ως θεραπευτικά μέσα, αλλά εκεί ανάμεσα έπρεπε να αναπτυχθεί κάτι άλλο σε βασικό επιστημονικό επίπεδο έρευνας και αυτό είναι η Φαρμακολογία, η επιστήμη που μελετά τη δράση των φαρμάκων. Δεν είναι τυχαίο ότι το 1850 ιδρύεται για πρώτη φορά στην Ευρώπη έδρα Πειραματικής Φαρμακολογίας στο Πανεπιστήμιο της πόλης Ταρτού, η οποία ανήκε τότε στην Πρωσία και σήμερα ανήκει στην Εσθονία. Την έδρα αυτή κατέλαβε ο Γερμανός Rudolf Buchheim, διάσημος για τις μελέτες του με την αιθυλική αλκοόλη.

Η δεύτερη μεγάλη φυσιολογία της εποχής εκείνης, στο πέρασμα από το 19ο στον 20ό αιώνα, είναι ο Paul Ehrlich (1845-1915). Ο Ehrlich είχε στραμμένο το ενδιαφέρον του στην κλινική εφαρμογή των φαρμάκων και ειδικότερα στα φάρμακα εκείνα που προορίζονται για την καταπολέμηση λοιμογόνων αιτιών. Ας μην ξεχνάμε ότι βρισκόμαστε ακόμη στην εποχή κατά την οποία η ανθρωπότητα μαστίζεται από ασθένειες όπως η φυμα-

τίωση και η σύφιλη. Στο πλαίσιο αυτό, περιέγραψε για πρώτη φορά την ανάγκη να δημιουργηθούν μόρια με πολύ μεγάλη εκλεκτικότητα δράσης, τα οποία θα μπορούσαν να προσβάλλουν μόνο το παθογόνο αίτιο, είτε πρόκειται για μικρόβιο είτε για εξαλλαγμένο καρκινικό κύτταρο το οποίο αρχίζει να πολλαπλασιάζεται κατά τρόπο ανεξέλεγκτο. Η προσέγγιση αυτή έχει μείνει γνωστή ως “δόγμα της μαγικής σφαίρας”. Προϋπόθεση για την εκλεκτική δράση των φαρμάκων ήταν κατά τον Ehrlich να συνδέονται με ειδικές θέσεις μεγαλομορίων, όπως το κλειδί ταιριάζει στην κλειδαριά. Δηλαδή η εκλεκτική δράση προϋποθέτει την παρουσία ειδικών υποδοχέων πάνω στους οποίους συνδέονται τα φάρμακα.



Paul Ehrlich (1845-1915)

Εντελώς τυχαία, λίγες δεκαετίες αργότερα ο Alexander Fleming (1881-1955) ανακάλυψε ένα τέτοιο μόριο. Ήταν το μόριο της πενικιλίνης, το οποίο πράγματι λειτουργεί σαν “μαγική σφαίρα”, διότι καταστρέφει εκλεκτικά το μικροβιακό τοίχωμα ορισμένων παθογόνων μικροοργανισμών, χωρίς να επηρεάζει καθόλου τα κύτταρα του ανθρώπου. Ο Selman Waksman (1888-1973), συνεργάτης του Fleming, ακολουθώντας την ίδια συλλογιστική κατάφερε να απομονώσει τη στρεπτομυκίνη από το στρεπτομύκητα, όπως ο Fleming είχε απομονώσει την πενικιλίνη από το μύκητα *Penicillium*.

Όπως προανέφερα, όλη αυτή η εποχή χαρακτηρίζεται από την αθρόα κυκλοφορία νέων εμπορικών προϊόντων, που δυστυχώς δεν έχουν πάντοτε μελετηθεί αρκετά πριν δοθούν σε ασθενείς. Δεν υπάρχουν θε-



Alexander Fleming (1888-1973) και Selman Waksman (1881-1955)

σμοθετημένοι μηχανισμοί ελέγχου των νέων φαρμάκων. Οι “σπεσιαλιτέ” αντιμετωπίζονται ως κοινά εμπορικά προϊόντα, σε αντίθεση με τα παλαιά φάρμακα των οποίων η χρήση συνοδευόταν από την εμπειρία εκατοντάδων ετών, γεγονός που τα καθιστούσε πολύ ασφαλέστερα. Άλλωστε, ο παραδοσιακός τρόπος παραγωγής στα φαρμακεία και η διακίνηση

με ιατρική συνταγή αποτελούσαν επιπρόσθετους παράγοντες εγγυημένης ποιότητας και ασφάλειας.

Τα φαινόμενα αυτά, αν τα δει κανείς σήμερα από μακριά και με κάποια νηφαλιότητα, θα μπορούσε να πει ότι σε ορισμένες περιπτώσεις άγγιζαν την πλήρη ασυδοσία. Αρκεί να αναφέρω το χαρακτηριστικό παράδειγμα του αλκοολούχου διαλύματος ιωδίου (βάμμα ιωδίου). Από τη γνωστή χρήση του βάμματος ως τοπικού αντισηπτικού του δέρματος, κάποιος είχε τη φαινή ιδέα να χορηγήσει ιωδιούχο νάτριο ενδοφλεβίως, ως συστηματικό αντιμικροβιακό φάρμακο. Αυτή η πρακτική αποδείχθηκε ολέθρια για πολλούς ασθενείς, οι οποίοι έχασαν την όρασή τους. Σήμερα γνωρίζουμε ότι τα ενδοφλεβίως χορηγούμενα ιωδιούχα άλατα καταστρέφουν τον αμφιβληστροειδή χιτώνα του ματιού που είναι υπεύθυνος για την όραση.

Διάφορα παρόμοια περιστατικά οδήγησαν στη θέσπιση κανόνων ασφαλείας για την έγκριση νέων φαρμακευτικών προϊόντων αλλά και για τον τρόπο χορήγησής τους στους ασθενείς. Έτσι προέκυψαν αφενός νομοθετικές ρυθμίσεις για τα ποιοτικά κριτήρια των νέων φαρμάκων και αφετέρου δεοντολογικοί κανόνες για τη δοκιμασία νέων προϊόντων σε ασθενείς. Παρ’ όλα αυτά, έπρεπε να ακολουθήσει η καλούμενη “τρα-

γωδία της θαλιδομίδης” το 1960, πριν ολοκληρωθεί το σχετικό νομοθετικό πλαίσιο. Η θαλιδομίδη, ένα ηρεμιστικό φάρμακο, εισήχθη στη θεραπευτική το 1958 και χρησιμοποιήθηκε κυρίως στη Γερμανία και την Αγγλία. Μεταξύ άλλων, είχε προταθεί με ενθουσιασμό και ως φάρμακο κατάλληλο για την πρωινή αδιαθεσία των εγκύων. Αυτή η κλινική εφαρμογή είχε ως αποτέλεσμα τη γέννηση περίπου 10.000 παιδιών με φωκομέλεια, δηλαδή με ατροφικά άκρα. Η δυσπλασία αυτή ήταν μέχρι τότε πολύ σπάνια. Έτσι εντοπίστηκε με ευκολία ο τοξικός ρόλος του νέου φαρμάκου και θεσπίστηκαν ειδικοί κανόνες για τη χρήση φαρμάκων κατά τη διάρκεια της κύησης.



Ετικέτα από μπουκάλι με “Βάμμα Αρνίκης”, φαρμακευτικό προϊόν από μοναστήρι του Saint-Laurent-les-Bains. Αναγράφονται πολλές θεραπευτικές ενδείξεις. Σήμερα, η αρνίκη έχει εγκαταλειφθεί ως φυτό με σχετικά μεγάλη τοξικότητα (Γαλλία, 1870).

Η σημερινή πρακτική για την έγκριση νέων φαρμακευτικών ουσιών εστιάζεται στο τρίπτυχο “ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα”. Απαιτείται τεκμηρίωση της χημικής σύνθεσης, της ατοξικότητας και της θεραπευτικής αποτελεσματικότητας στις προτεινόμενες ενδείξεις. Η διεθνής αποδοχή αυτής της πρακτικής προσέγγισης στη διαδικασία έγκρισης νέων φαρμακευτικών προϊόντων είναι απολύτως απαραίτητη στη σύγχρονη εποχή, η οποία χαρακτηρίζεται από την κατάργηση των εμπορικών συνόρων.

Μετά το Β΄ Παγκόσμιο Πόλεμο, η επανάσταση των αντιβιοτικών άλλαξε ριζικά την αντιμετώπιση των λοιμώξεων και οδήγησε σε εκρίζωση πολλών ασθενειών. Από αυτή την άποψη, μπορούμε να πούμε ανεπιφύλακτα ότι δικαιώθηκαν οι προσδοκίες για αποτελεσματικά

αντιμικροβιακά φάρμακα, τα οποία διαδραμάτισαν καθοριστικό ρόλο στη δημόσια υγεία και την ποιότητα ζωής.

Παράλληλα, κατά τη δεκαετία του '60 σημειώνεται μεγάλη πρόοδος στη Βιοχημεία. Μεγάλα ερευνητικά εργαστήρια εστιάζουν την προσοχή τους στα ένζυμα και σε άλλα πρωτεϊνικά μεγαλομόρια. Αρχίζει σιγά-σιγά να βρίσκει έδαφος και να υλοποιείται η θεωρία του Ehrlich για την εκλεκτική δράση των φαρμάκων. Διαπιστώνεται ότι πολλά μεγαλομόρια αποτελούν πράγματι κομβικά σημεία για ορισμένες φυσιολογικές λειτουργίες, επειδή λειτουργούν ως υποδοχείς για τη δράση πολλών ενδογενών ουσιών, όπως οι ορμόνες. Επομένως, η ανάπτυξη φαρμάκων που μπορούν να συνδέονται με αυτούς τους υποδοχείς θα ήταν δυνατόν να οδηγήσει σε εξειδικευμένη και εκλεκτική δράση, μεταβάλλοντας τις φυσιολογικές λειτουργίες που ελέγχονται μέσω αυτών των υποδοχέων.

Τα ένζυμα που συμμετέχουν στις βιοχημικές εξεργασίες ως μεγαλομόρια αποτελούν εξ' ορισμού δυνητικούς υποδοχείς για φαρμακευτική παρέμβαση. Τα φάρμακα που συνδέονται με ένζυμα μπορεί να επιτείνουν ή να αναστείλουν τη δράση τους, και επομένως να τροποποιήσουν μια φυσιολογική λειτουργία. Έπρεπε λοιπόν να βρεθούν τέτοια φάρμακα. Πράγματι, στις δεκαετίες του '60 και του '70 παρατηρείται αθρόα δημιουργία νέων χημικών ενώσεων, που ακολουθούν το δόγμα της μαγικής σφαίρας. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για το πεπτικό έλκος, όπως η ρανιτιδίνη. Έχει διαπιστωθεί ότι υπό φυσιολογικές συνθήκες η ισταμίνη διεγείρει την έκκριση γαστρικών υγρών από τα τοιχωματικά κύτταρα του στομάχου. Μπορούμε λοιπόν με ένα φάρμακο που λειτουργεί ως ανταγωνιστής της ισταμίνης να αναστείλουμε αυτή τη δράση και επομένως να μειώσουμε την έκκριση των γαστρικών υγρών, περιορίζοντας έτσι τη βλάβη σε έναν ελκοπαθή.

Ανάλογη ήταν η πρόσφατη ανάπτυξη ενός φαρμάκου για τη χρόνια μυελογενή λευχαιμία. Στην περίπτωση αυτή είμαστε πράγματι ένα βήμα πιο κοντά στο δόγμα της μαγικής σφαίρας. Η χρόνια μυελογενής λευχαιμία είχε συνδεθεί, ήδη από το 1960, με την παρουσία μιας καρυοτυπικής

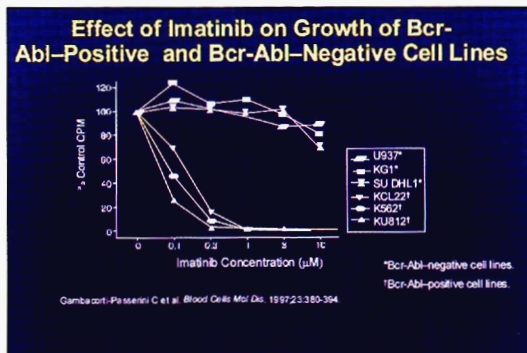
αλλαγής των λευκών αιμοσφαιρίων, το καλούμενο χρωμόσωμα Philadelphia. Συγκεκριμένα, ένα τμήμα του χρωμοσώματος 22 έλειπε και είχε μετατοπιστεί στο χρωμόσωμα 9, ένα φαινόμενο γνωστό ως “αντιμετάθεση”. Η παρατήρηση αυτή είχε οδηγήσει μάλιστα και στη διατύπωση της γενικής θεωρίας ότι πολλές μορφές καρκίνου πρέπει να έχουν την αφετηρία τους σε κάποια

γονιδιακή εξαλλαγή, την οποία είχα διαβάσει και εγώ ως φοιτητής της Ιατρικής τη δεκαετία του '70. Δεν ήταν, όμως, τότε γνωστό τι σημαίνει από λειτουργική άποψη αυτή η αντιμετάθεση στα χρωμοσώματα 22 και 9.

Μόλις το 1980 διαπιστώθηκε ότι το μεταλλαγμένο χρωμόσωμα 9 παράγει σε μεγάλες ποσότητες το ένζυμο τυροσινο-κινάση, που οδηγεί τελικώς σε υπερβολικό

πολλαπλασιασμό των λευκοκυττάρων και στην κλινική εμφάνιση λευχαιμίας. Από το 1990, άρχισε ένας αγώνας δρόμου για την ανακάλυψη ειδικών αναστολέων για την παθολογική τυροσινο-κινάση των λευχαιμικών κυττάρων. Τελικά, το 1999, η έρευνα υπέδειξε την ουσία ιματινίβη ως τον καταλληλότερο αναστολέα του ενζύμου. Τα αποτελέσματα της ιματινίβης στην πορεία της νόσου ήταν πράγματι εντυπωσιακά, με κατακόρυφη μείωση του αριθμού των κακοήθων λευκοκυττάρων.

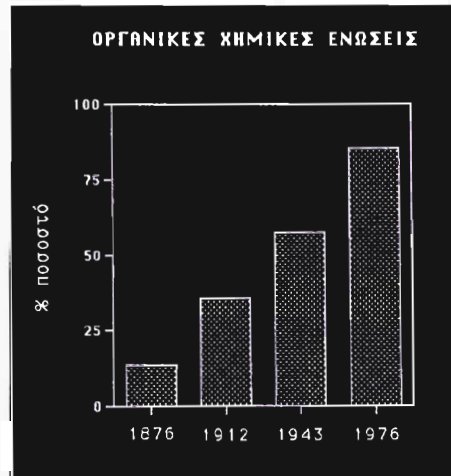
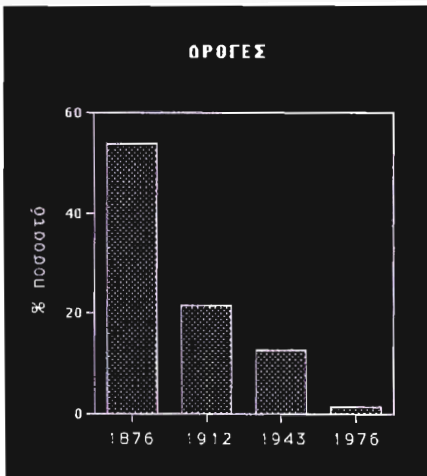
Στα παραδείγματα που ανέφερα η ερευνητική προσέγγιση είναι κάπως διαφορετική από την προσέγγιση της κλασικής Φαρμακολογίας. Ο Claude Bernard χρησιμοποιούσε τα φάρμακα για να καταλάβει το βιολογικό υπόστρωμα, ενώ σήμερα κατανοούμε καλύτερα το βιολογικό υπόστρωμα και προσπαθούμε, με υπολογιστικά μοντέλα, να κατασκευάσουμε εξειδικευμένα μόρια τα οποία θα μπορέσουν να έχουν απόλυτα



Η επίδραση της ιματινίβης σε φυσιολογικά και κακοήθη λευκοκύτταρα, ως παράδειγμα εκλεκτικής τοξικότητας. Οι καλλιέργειες των φυσιολογικών κυττάρων δεν επηρεάζονται από το φάρμακο. Αντίθετα, η αναστολή της μεταλλαγμένης τυροσινο-κινάσης οδηγεί στο θάνατο τα λευχαιμικά κύτταρα.

εκλεκτική τοξικότητα χωρίς παρενέργειες. Στο πεδίο αυτό είναι τεράστια η συμβολή, τόσο της Πληροφορικής, όσο και της Μοριακής Βιολογίας, δύο επιστημονικών κλάδων που έχουν σημειώσει θεαματική πρόοδο κατά την τελευταία εικοσαετία.

Στο σημείο αυτό θα ήθελα να κάνω μια μικρή ανακεφαλαίωση. Επειδή μιλάμε συνέχεια για φάρμακα κάνοντας μια ιστορική ανασκόπηση πολλών αιώνων, θέλω να είμαι βέβαιος ότι έχουμε συνειδητοποιήσει όλοι τι συμβαίνει τα τελευταία εκατό χρόνια. Οι συνεργάτες μου και εγώ, στο εργαστήριό μας στα Ιωάννινα, πήραμε τέσσερα συγγράμματα Φαρμακολογίας, τα οποία καλύπτουν το διάστημα από το 1876 μέχρι το 1976, και μελετήσαμε τα είδη φαρμάκων που αναφέρονται στα περιεχόμενά τους. Τα συγγράμματα αυτά έχουν περίπου την ίδια χρονική απόσταση μεταξύ τους ανά μία γενεά φοιτητών, δηλαδή περίπου ανά τριάντα χρόνια. Συγγραφείς ήσαν οι Αφεντούλης (1876), Δοντάς (1912), Ιωακείμογλου (1943) και Βαρώνος (1976). Οι δρόγες, δηλαδή τα φάρμακα φυτικής προέλευσης, σημειώνουν εντυπωσιακή και σταθερή πτώση από βιβλίο σε βιβλίο. Δηλαδή από περίπου 55% που ήταν στο βιβλίο του Αφεντούλη έχουν πέσει σε λιγότερο από 5% στο βιβλίο του



Η βαθμιαία μείωση του αριθμού των φυτικών φαρμάκων (δρόγες) και η αντίστοιχη αύξηση των οργανικών φαρμακευτικών ενώσεων, σε τέσσερα ελληνικά συγγράμματα Φαρμακολογίας.

Βαρώνου. Ουσιαστικά, έχουν παραμείνει ελάχιστα φυτικά φάρμακα με την ευρύτερη έννοια, όπως η δακτυλίτιδα, η πενικιλίνη, η ταξόλη κ.λπ. Αντίθετα, οι οργανικές ενώσεις είναι ελάχιστες στο βιβλίο του Αφεντούλη και αναπτύσσονται με έναν σταθερό και “ιχνογραφημένο” τρόπο. Πρέπει να τονιστεί, μάλιστα, ότι οι οργανικές ενώσεις δεν αυξάνονται απλώς αλλά συνεχώς ανανεώνονται, με αποτέλεσμα σε κάθε μεταγενέστερο σύγγραμμα να είναι σχεδόν όλες διαφορετικές από ό,τι στο προηγούμενο. Παρατηρείται λοιπόν μια τρομακτική αύξηση των οργανικών ενώσεων, κατά τη διάρκεια του 20ού αιώνα.

ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΕΞΕΛΙΞΕΙΣ

Σήμερα εμφανίζεται με ταχείς ρυθμούς μια νέα κατηγορία φαρμάκων. Είναι τα προϊόντα τα οποία κατέστη δυνατόν να αναπτυχθούν με την τεράστια εξέλιξη της Πληροφορικής και της Βιοτεχνολογίας. Τα βιοτεχνολογικά προϊόντα είναι μια αναδυόμενη δύναμη, που εγώ προσωπικά δεν θα εκπλαγώ καθόλου αν κατά τον 21ο αιώνα δώσουν ακριβώς την ίδια εικόνα με αυτήν που έδωσαν οι οργανικές ενώσεις κατά τον 20ό αιώνα. Αν δούμε τις τελευταίες εγκρίσεις στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων, διαπιστώνουμε ότι υπάρχει μια σταθερή εισαγωγή νέων βιοτεχνολογικών προϊόντων στην ευρωπαϊκή αγορά. Αυτό ήταν μάλλον ένα άπιαστο όνειρο πριν από 15-20 χρόνια.

Δεν χρειάζεται να μπούμε σε λεπτομέρειες για το πόσο δύσκολο είναι να αναπτυχθεί ένα νέο φάρμακο, πόσος χρόνος απαιτείται και πόσα χρήματα. Θα αναφέρω μόνο δύο νούμερα, κατ’ εκτίμηση. Συνήθως, η ανάπτυξη ενός νέου φαρμάκου, από την ανακάλυψη του μορίου μέχρι την έγκριση να κυκλοφορήσει, απαιτεί μία δεκαετία. Υπολογίζεται ότι το κόστος μπορεί να πλησιάσει ακόμη και το ένα εκατομμύριο δολάρια. Είναι μια τεράστια δαπάνη, η οποία γίνεται με την προσδοκία ότι το φάρμακο θα αποφέρει και τεράστια κέρδη. Αξίζει να δούμε την κατανομή των κερδών από την πώληση ενός φαρμάκου. Περίπου το 55% αντιστοιχεί στην απόσβεση βασικών εξόδων που έχουν γίνει για την ανάπτυξη

ξη του συγκεκριμένου προϊόντος και την προώθησή του στην αγορά. Το 15% επενδύεται στην ανάπτυξη νέων προϊόντων, το 10% αντιστοιχεί σε φόρους και το υπόλοιπο 20% είναι αυτό το οποίο τελικώς μπορεί να επενδυθεί σε νέες εγκαταστάσεις ή να αποδοθεί ως κέρδος στους μετόχους. Εδώ όμως υπάρχει ένα πρόβλημα: εφόσον μιλάμε για τέτοια τεράστια ποσά, το ερώτημα είναι ποιος μπορεί να χρησιμοποιήσει αυτά τα ακριβά φάρμακα. Μπορούν να τα χρησιμοποιήσουν όσοι πραγματικά τα έχουν ανάγκη; Επίσης, υπάρχει το ερώτημα κατά πόσον μια φαρμακευτική εταιρεία θα επενδύσει αυτά τα τεράστια ποσά σε κάποια φάρμακα που αφορούν λίγους ασθενείς, δηλαδή κάποιες πολύ σπάνιες αρρώστιες, γνωρίζοντας ότι δεν θα αποσβέσει ποτέ τις δαπάνες. Έχουν αρχίσει να δημιουργούνται τέτοια εύλογα ερωτήματα. Δεν θα τα απαντήσω, θα τα αφήσω απλώς να αιωρούνται.

Το τελευταίο διάστημα, έχει καλλιεργηθεί από τις εφημερίδες μια υπέρμετρη αισιοδοξία για το μέλλον των φαρμάκων, μετά από την πρόσφατη χαρτογράφηση του ανθρώπινου γονιδιώματος. Σαν να είμαστε πράγματι προ των θυρών για την ανάπτυξη “εξατομικευμένων φαρμάκων”. Η αποθέωση του δόγματος της μαγικής σφαίρας. Ειδικά φάρμακα για κάθε πάθηση, και μάλιστα σε ένα συγκεκριμένο άρρωστο. Η απλή καταγραφή του ανθρώπινου γονιδιώματος είναι μόνον η αρχή. Η αλήθεια είναι ότι πρέπει να διανύσουμε ακόμη πολύ δρόμο μέχρι να κατανοήσουμε πώς λειτουργούν όλα αυτά τα γονίδια. Πρέπει να καταλάβουμε τι κάνουν και πώς το κάνουν, καθώς και πώς αλληλεπιδρούν μεταξύ τους.

Εν τω μεταξύ, έχουν προκύψει σοβαρά θέματα δεοντολογίας. Μεγάλη κριτική έχει ασκηθεί στη δυνατότητα “πατέντας” φυσικών βιολογικών προϊόντων, που σχετίζονται με το γενετικό κώδικα. Η Ισλανδία, ένα νησί με πολύ λίγους κατοίκους αλλά με πάρα πολύ καλά ιατρικά αρχεία ήδη από τον προπερασμένο αιώνα, έχει δεχθεί να “νοικιάσει” το γονιδίωμα όλου του Ισλανδικού πληθυσμού σε μεγάλη εταιρεία βιοτεχνολογίας. Έτσι, θα μελετηθούν ορισμένες οικογενείς ασθένειες που εμφανίζονται στο νησί και θα εντοπιστεί η περιοχή του γονιδιώματος

στην οποία αντιστοιχεί η βλάβη που συνδέεται με αυτές τις ασθένειες. Σε παρόμοιες διαπραγματεύσεις βρίσκεται η Λιθουανία, με άλλη εταιρεία βιοτεχνολογίας. Όλα αυτά τα πρωτόγνωρα φαινόμενα δημιουργούν δικαιολογημένα ερωτηματικά.

Στο μέλλον, ίσως μπορούμε να επεμβαίνουμε διορθωτικά στην παθογένεια μιας ασθένειας, αφού θα έχουμε κατανοήσει πλήρως το μηχανισμό της. Όπως καταλαβαίνετε, αυτό θα πάρει πάρα πολύ χρόνο. Επομένως, η πραγματικότητα δεν έχει καμία σχέση με την υπεραισιοδοξία των εφημερίδων. Θα απαιτηθεί πολύς χρόνος για να κατανοήσουμε πώς λειτουργούν όλα αυτά τα γονίδια, τι αλληλεπιδράσεις έχουν μεταξύ τους και πώς μπορούμε εμείς να επεμβούμε στην έκφραση των γονιδίων. Να σας θυμίσω και πάλι το χρωμόσωμα Philadelphia. Μια μικρή μετακίνηση ενός χρωμοσωματικού τμήματος και μια αλλαγή στη συστοιχία δύο διπλών γονιδίων έδωσε ένα νέο πρωτεϊνικό μόριο τυροσινο-κινάσης, εντελώς διαφορετικό από αυτό το οποίο υπάρχει ως φυσιολογικό ένζυμο.



Χρωμολιθογραφία του 1822, στην οποία ο George Cruikshank σατιρίζει την τάση για πειραματισμούς αυτοθεραπείας ("Ετοιμάζοντας μια συνταγή για κάλους").

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ανακεφαλαιώνοντας, θα ήθελα να αναφερθώ και πάλι στα σημεία εκείνα που αποτελούν σημαντικούς σταθμούς στην ανάπτυξη της Φαρμακολογίας. Η καταγραφή των βοτάνων από μεγάλους επιστήμονες της αρχαιότητας, όπως ο Θεόφραστος, ο Διοσκορίδης και ο Γαληνός, έμελλε

να επηρεάσει τη δυτική Ιατρική επί σχεδόν είκοσι ολόκληρους αιώνες. Κατά το Μεσαίωνα, σημαντική είναι επίσης η συμβολή της Αλχημείας, με τη μελέτη των ανόργανων ενώσεων, αλλά κυρίως με την ανακάλυψη της απόσταξης που επέτρεψε την απομόνωση δραστικών συστατικών από αδρά φυτικά προϊόντα.

Τον 19ο αιώνα, κυριαρχεί η ανάπτυξη της Οργανικής Χημείας, η απομόνωση και η βιομηχανική εκμετάλλευση φαρμακευτικών πρώτων υλών. Επίσης, η μελέτη των φαρμάκων και η πειραματική ιατρική έρευνα βρίσκουν την κατ' εξοχήν έκφρασή τους στην ιδιοφυΐα του Claude Bernard. Αναγνωρίζεται η Φαρμακολογία ως ανεξάρτητος επιστημονικός κλάδος και ιδρύεται η πρώτη πανεπιστημιακή έδρα στην Ευρώπη.

Τεράστια σημασία έχει ο 20ός αιώνας για την ανακάλυψη της πενικιλίνης και την ανάπτυξη πολλών αντιβιοτικών, που άλλαξαν κυριολεκτικά τη φυσιολογία όλου του κόσμου και απάλλαξαν την ανθρωπότητα από φοβερές ασθένειες. Επίσης, μεγάλη πρόοδος παρατηρείται στη χημειοθεραπεία πολλών κακοηθών νεοπλασμάτων.

Μετά το 1960, η “τραγωδία της θαλιδομίδης” αποτέλεσε το έναυσμα για την καλύτερη οργάνωση των υπηρεσιών Υγείας σε ό,τι αφορά τον προεγκριτικό έλεγχο των φαρμακευτικών προϊόντων. Σήμερα, στον τομέα αυτό έχει αναπτυχθεί διεθνής συνεργασία, την οποία έχει επιβάλει η ελεύθερη διακίνηση του εμπορίου. Επίσης, έχει θεσμοθετηθεί ο ρόλος της φαρμακοεπαγρύπνησης, με τη μετεγκριτική καταγραφή των φαρμακευτικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ο 21ος αιώνας ανέτειλε με την τεράστια επιτυχία της καταγραφής του ανθρώπινου γονιδιώματος, μια πραγματική επανάσταση στις βιολογικές επιστήμες. Η νέα εποχή που ανοίγεται μπροστά μας, η εποχή της “εξατομικευμένης φαρμακοθεραπείας”, δεν θα αργήσει να δώσει εντυπωσιακά αποτελέσματα. Ίσως σε πενήντα χρόνια, ίσως σε λιγότερο.

Παρά τη μεγάλη πρόοδο της Ιατρικής και παρά τα τρομακτικά πράγματα επιστημονικής φαντασίας τα οποία συμβαίνουν γύρω μας, προσωπικά πιστεύω ότι ο άνθρωπος θα έχει πάντοτε το βλέμμα του στραμ-

μένο στη φύση για λόγους καθαρά “αταβιστικούς”, δηλαδή για λόγους αρχετυπικής μνήμης. Η φύση αποτελεί για μας μια ανάγκη, όπως αναγκαία είναι και η τάση μας να πειραματιζόμαστε με διάφορα ήπια προϊόντα αυτοθεραπείας. Είναι κάτι που έχει περάσει στο ανθρώπινο υποσυνείδητο. Η ανάγκη για το ελιξίριο της ζωής, το ελιξίριο του έρωτα ή το αθάνατο νερό των παραμυθιών.

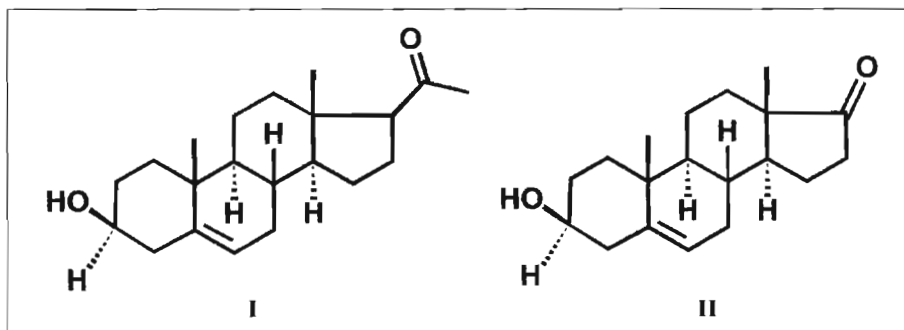
Στεροειδή και κεντρικό νευρικό σύστημα

Θεοδώρα Καλογεροπούλου

Κύρια Ερευνήτρια στο Ινστιτούτο Οργανικής
και Φαρμακευτικής Χημείας του ΕΙΕ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πρώτες έρευνες στο πεδίο των νευροστεροειδών πραγματοποιήθηκαν από τον Hans Selye το 1941, όταν ανακάλυψε τις ταχύτατες και αντιστρεπτές κατασταλτικές ιδιότητες μιας συγκεκριμένης κατηγορίας στεροειδών. Συγκεκριμένα, ο Selye διαπίστωσε ότι η προγεστερόνη και η δεϋδροεπιανδροστερόνη, όπως και πολλοί μεταβολίτες τους, εμφάνιζαν υπνωτική και αναισθητική δράση.



Σχήμα 1. Πρεγνενολόνη (P, I) και Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA, II)

Ο όρος **νευροστεροειδή** εισήχθη το 1987, από τους Etienne Baulieu και Paul Robel, οι οποίοι με πειράματα σε επίμνες διαπίστωσαν ότι μετά την αφαίρεση των επινεφριδίων, τα οποία αποτελούν τους κυριότερους αδένες παραγωγής και έκκρισης στεροειδών ορμονών, οι συγκεντρώσεις των στεροειδών προγεστερόνη, δεϋδροεπιανδροστερόνη και πρεγνενολόνη ήταν πολύ μεγαλύτερες στον εγκέφαλο των επιμύων απ' ό,τι στο αίμα. Η διαπίστωση αυτή οδήγησε στο συμπέρασμα ότι τα παραπάνω στεροειδή βιοσυντίθενται στον εγκέφαλο.

Τα νευροστεροειδή είναι δυνατό να ταξινομηθούν σε δύο υποκατηγορίες: τα νευροδραστικά και τα νευροαδρανή νευροστεροειδή.

Νευροδραστικά στεροειδή είναι εκείνα τα στεροειδή, τα οποία εκδηλώνουν δράση στους νευρικούς ιστούς, ανεξάρτητα από το αν βιοσυντίθενται στον εγκέφαλο ή σε ενδοκρινικούς ιστούς.

Νευροαδρανή στεροειδή είναι εκείνα τα οποία βιοσυντίθενται στον εγκέφαλο, αλλά δεν εμφανίζουν δράση στους νευρικούς ιστούς.

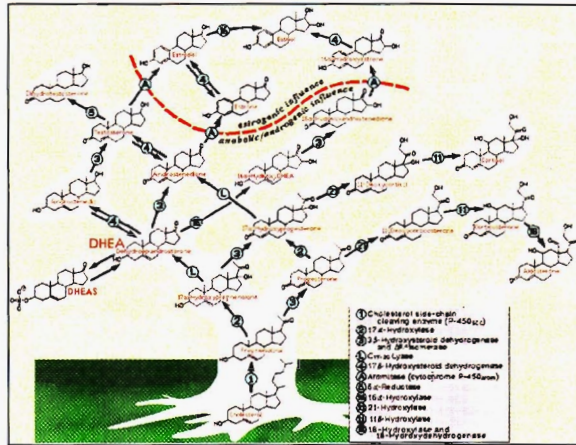
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

Η πρόδρομη ένωση όλων των νευροστεροειδών καθώς και των κλασικών στεροειδών ορμονών είναι η χοληστερόλη, η οποία βιοσυντίθεται στα επινεφρίδια. Λόγω της μεγάλης λιποφιλικότητάς τους, οι στεροειδείς ορμόνες, παρά το γεγονός ότι εκκρίνονται από τα επινεφρίδια και τους γεννητικούς αδένες, διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ) και εμφανίζουν δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). **Τα νευροστεροειδή εμφανίζουν και αυτά κεντρική δράση, όμως τόσο η απελευθέρωσή τους όσο και η κυκλοφορία τους στο ΚΝΣ πραγματοποιούνται ανεξάρτητα από τους περιφερειακούς αδένες έκκρισης των στεροειδών ορμονών.**

Το πρώτο στάδιο που λαμβάνει χώρα κατά τη βιοσύνθεση των νευροστεροειδών είναι η μεταφορά της χοληστερόλης από την εξωτερική στην εσωτερική πλευρά της μιτοχονδριακής μεμβράνης, μεταφορά που πραγματοποιείται με τη βοήθεια μιας ετερολιγομερικής πρωτεΐνης που εντοπίζεται στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης.

Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει την αποικοδόμηση της πλευρικής αλυσίδας της χοληστερόλης, η οποία οδηγεί αρχικά στο σχηματισμό της προεγνεολόνης και στη συνέχεια της δεϋδροεπιανδροστερόνης. Οι δύο αυτές ενώσεις αποτελούν τα πρώτα νευροστεροειδή που απομονώθηκαν (Σχήμα 2).

Βιοχημικές μελέτες έδειξαν ότι για τη μετατροπή της χοληστερόλης σε προεγνενολόνη είναι απαραίτητη η παρουσία του ενζυμικού κυτοχρώματος P450sc, το οποίο εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια όλων των κυττάρων των αδένων που παράγουν τις στεροειδείς ορμόνες. Το γεγονός αυτό όμως δεν αποδεικνύει ότι τα νευροστεροειδή βιοσυντίθενται στον εγκέφαλο.



Σχήμα 2: Βιοσύνθεση στεροειδών από χοληστερόλη

Μελέτες ανοσοϊστοχημείας έδειξαν ότι στη βιοσύνθεση των νευροστεροειδών, εκτός από το κυτόχρωμα P450sc, συμμετέχει το ένζυμο αναγωγή της ανδρενοδοξίνης και η πρωτεΐνη ανδρενοδοξίνη, η οποία εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια των εγκεφαλικών κυττάρων βοοειδών.

Παράλληλα, μετά από πειράματα τα οποία πραγματοποιήθηκαν σε καλλιέργειες γλοιακών κυττάρων, τα οποία αποτελούνται από ολιγοδενδροκύτταρα και αστροκύτταρα, διαπιστώθηκε η ύπαρξη του κυτοχρώματος P450sc.

Επιπλέον, οι μελέτες αυτές απέδειξαν ότι το κυτόχρωμα P450sc εντοπίζεται και στη λευκή ουσία του εγκεφάλου, η οποία αποτελείται από νευρικές ίνες που συμμετέχουν στο περιβλήμα της μυελίνης. Οι προηγούμενες παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η βιοσύνθεση των νευροστεροειδών λαμβάνει χώρα στα νευρικά κύτταρα, τα οποία παράγουν τη μυελίνη και ονομάζονται ολιγοδενδροκύτταρα.

Μελέτες, στις οποίες πειραματόζωα είχαν υποβληθεί σε εκτομή των επινεφριδίων και των γεννητικών αδένων, έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις της προεγνενολόνης και της δεϋδροεπιανδροστερόνης ήταν ιδιαίτε-

ρα αυξημένες στον εγκέφαλο των επιμύων, γεγονός που αποδεικνύει ότι τόσο η βιοσύνθεση όσο και η κυκλοφορία των εν λόγω ενώσεων είναι ανεξάρτητη από τους περιφερικούς ενδοκρινικούς αδένες. Οι ίδιες μελέτες έδειξαν ότι τα νευροστεροειδή απαντώνται τόσο σε ελεύθερη μορφή όσο και υπό τη μορφή εστέρων του θειικού οξέος καθώς και λιπαρών οξέων.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

Υποδοχείς του νευρικού συστήματος

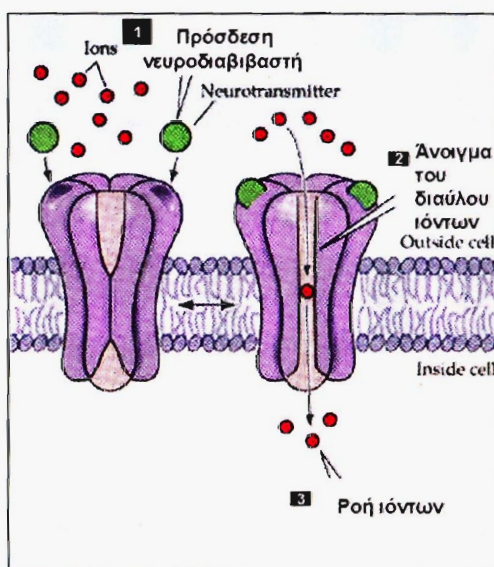
Οι υποδοχείς του νευρικού συστήματος (ΝΣ) ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

A. Υποδοχείς οι οποίοι όταν ενεργοποιηθούν, όταν δηλαδή συνδεθούν με τον κατάλληλο νευρομεταβιβαστή, προκαλούν τη διάνοιξη ιοντικών διαύλων (Σχήμα 3) και

B. Υποδοχείς των οποίων η ενεργοποίηση προκαλεί το σχηματισμό βιοδραστικών μικρών μορίων που συμμετέχουν σε διάφορες ενδομοριακές διεργασίες. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι οι συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες, υποδοχείς (Σχήμα 4).

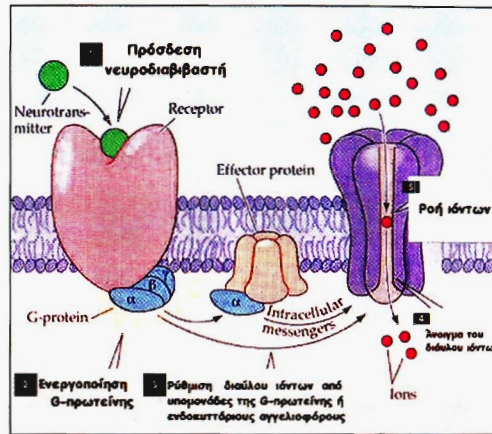
Κατηγορίες συνάψεων

Ανεξάρτητα από το γεγονός ότι στις κυτταρικές μεμβράνες όπως και στον εξωκυτταρικό χώρο υπάρχει ηλεκτρική ουδετερότητα, στους νευρώνες πα-



Σχήμα 3: Ιοντότροποι ιοντικοί δίαυλοι

ρατηρείται πλεόνασμα αρνητικού φορτίου στο εσωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα το δυναμικό ηρεμίας τους να είναι αρνητικό, με εύρος τιμών από -60 ως -90 mV, ανάλογα με το μέγεθος του κυττάρου. Η σύνδεση των νευρομεταβιβαστών με τους κατάλληλους υποδοχείς προκαλεί αλλαγές στη διαμόρφωση της μετασυναπτικής μεμβράνης, μεταβάλλοντας τη διαπερατότητά της ως προς διάφορα ιόντα.



Σχήμα 4: Μεταβολοτρόποι ιοντικοί διάυλοι

Τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν ότι στο ΚΝΣ η μετάδοση των ερεθισμάτων με τη μορφή ώσεων οφείλεται ουσιαστικά σε μετάδοση ηλεκτρικής ενέργειας λόγω των πρόσκαιρων ηλεκτρικών μεταβολών (μεταβολές στις συγκεντρώσεις των ιόντων) που πραγματοποιούνται στη μεμβράνη του μετασυναπτικού κυττάρου.

Οι αλλαγές στη διαπερατότητα της μετασυναπτικής μεμβράνης προκαλούν μεταβολή στο μεμβρανικό δυναμικό, με αποτέλεσμα είτε την αύξηση της διεγερσιμότητας του μετασυναπτικού κυττάρου (διεγερτικές συνάψεις) είτε την αναστολή της διεγερσιμότητάς του (ανασταλτικές συνάψεις).

Υποδοχείς GABA

Τα νευροστεροειδή επιδρούν αλλοστερικά στον υποδοχέα GABA_A και στους υποδοχείς γλουταμινικού (NMDA, καϊνικού και AMPA), μουσκαρινικών, σεροτονίνης, γλυκίνης και σίγμα υποδοχείς.

Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) είναι ο κυριότερος ανασταλτικός νευρομεταβιβαστής του ΚΝΣ και βιοσυντίθεται, ενζυμικά, από το γλουταμικό οξύ με την επίδραση της γλουταμινικής αποκαρβοξυλάσης. Ο

νευρομεταβιβαστής GABA εμπλέκεται σε πλήθος φυσιολογικών μηχανισμών, ενώ η λειτουργία του μεγαλύτερου μέρους των νευρικών κυττάρων είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την παρουσία και τη δράση του. Το GABA ενεργοποιεί τρεις διαφορετικούς τύπους υποδοχέων: τον GABA_A, τον GABA_B και τον GABA_C.

Οι υποδοχείς GABA_A διαθέτουν διάυλο ιόντων χλωρίου και γι' αυτό κατά τη σύνδεσή τους με το νευρομεταβιβαστή GABA προκαλούν μεταβολή στη διαπερατότητα της μετασυναπτικής μεμβράνης ως προς τα ιόντα αυτά. Συγκεκριμένα, παρατηρείται αυξημένη εισροή ιόντων χλωρίου στο κύτταρο, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη συσσώρευση αρνητικού φορτίου στην εσωτερική πλευρά της μετασυναπτικής μεμβράνης.

Η κατάσταση αυτή, στην οποία περιέρχεται το μετασυναπτικό κύτταρο, ονομάζεται *υπερπόλωση* και αποτελεί το κυριότερο φαινόμενο που παρατηρείται στις ανασταλτικές συνάψεις. Η υπερπόλωση παρεμποδίζει τη μετάδοση της νευρικής ώσης.

Μελέτες κλωνισμού έδειξαν ότι οι υποδοχείς GABA_A εμφανίζουν μεγάλη δομική ποικιλία λόγω της παρουσίας διαφόρων υπομονάδων, οι οποίες προέρχονται από μία εκ των πέντε διαφορετικών οικογενειών (α , β , γ , δ , ρ). Τα γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν την κάθε υπομονάδα, είναι:

6 γονίδια για την α - υπομονάδα (α 1-6)

4 γονίδια για την β - υπομονάδα (β 1-4)

3 γονίδια για την γ - υπομονάδα (γ 1-3)

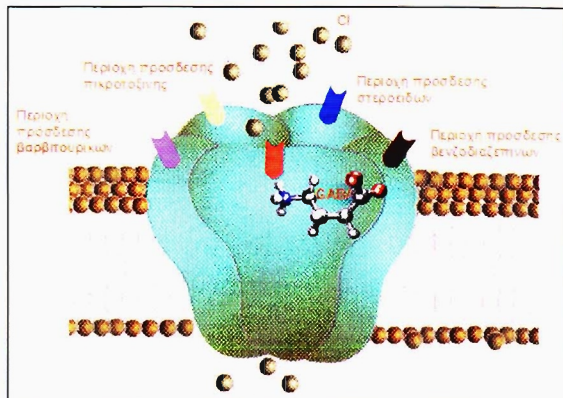
1 γονίδιο για την δ - υπομονάδα

2 γονίδια για την ρ - υπομονάδα (ρ 1-2)

Πέντε από αυτές τις υπομονάδες συνδυάζονται και δημιουργούν τους δραστικούς GABA_A υποδοχείς.

Η μεγάλη βιολογική σημασία των GABA_A υποδοχέων αποδεικνύεται από το γεγονός ότι αποτελούν το βιολογικό στόχο για μεγάλο εύρος φαρμακευτικών ουσιών που εμφανίζουν δράση στο ΚΝΣ. Συγκεκριμένα οι βενζοδιαζεπίνες, οι οποίες έχουν μυοχαλαρωτική, υπνωτική,

αγχολυτική και σπασμολυτική δράση, τα βαρβιτουρικά, τα οποία εμφανίζουν σπασμολυτικές και υπνωτικές ιδιότητες, η πικροτοξίνη και η ένωση TBPS που προκαλούν σπασμούς αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς GABA_A. Μεγάλο ενδιαφέρον επίσης εμφανίζει το γεγονός ότι όλες οι παραπάνω ενώσεις αλληλεπιδρούν με διαφορετικά ενεργά κέντρα του υποδοχέα (Σχήμα 5).



Σχήμα 5: Υποδοχέας GABA_A

Τα φαρμακευτικά μόρια, τα οποία αλληλεπιδρούν με έναν υποδοχέα, μπορούν είτε να μιμούνται τη δράση κάποιας ενδογενούς ουσίας (νευρομεταβιβαστή) είτε να παρεμποδίζουν την εκδήλωση του βιολογικού φαινομένου που η ουσία αυτή προκαλεί. Στην πρώτη περίπτωση η φαρμακευτική ουσία ονομάζεται **αγωνιστής**, ενώ στη δεύτερη περίπτωση **ανταγωνιστής**.

Οι βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά εμφανίζουν αγωνιστική δράση έναντι των GABA_A υποδοχέων, ενώ η πικροτοξίνη και το TBPS αποτελούν μη συναγωνιστικούς ανταγωνιστές του υποδοχέα.

Τα βαρβιτουρικά και οι βενζοδιαζεπίνες χορηγούνται ευρέως ως φάρμακα για την αντιμετώπιση πλήθους νευρολογικών παθήσεων, η χρήση τους όμως διέπεται από παρενέργειες, όπως η τοξικότητα και ο εθισμός. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες να βρεθούν ενώσεις οι οποίες θα έχουν τις ίδιες βιολογικές ιδιότητες με τα παραπάνω φάρμακα, χωρίς όμως να εμφανίζουν τις παραπάνω παρενέργειες.

Τα νευροστεροειδή δρουν στους υποδοχείς GABA_A, προκαλώντας ταχεία μεταβολή στη διεγερσιμότητα του ΚΝΣ και η δράση τους μπορεί να είναι αγωνιστική ή ανταγωνιστική έναντι των υποδοχέων.

GABA_A αγωνιστικά νευροστεροειδή

Τα αγωνιστικά νευροστεροειδή κατά τη σύνδεσή τους με τους GABA_A υποδοχείς προκαλούν αύξηση της διάρκειας και της συχνότητας διάνοιξης των διαύλων χλωρίου με αποτέλεσμα την υπερπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης.

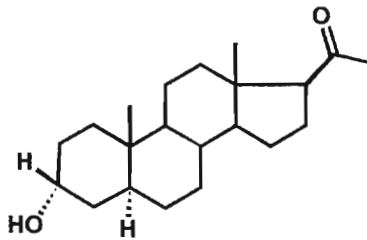
In vitro μελέτες έδειξαν ότι η δράση αυτής της κατηγορίας στεροειδών συνοψίζεται στα ακόλουθα σημεία:

- α) Ενίσχυση της σύνδεσης του υποδοχέα GABA_A με το νευρομεταβιβαστή, τις βενζοδιαζεπίνες και την ένωση μουσκιμόλη, η οποία αποτελεί ανάλογο του γ-αμινοβουτυρικού οξέος.
- β) Η εκδήλωση της φαρμακολογικής δράσης πραγματοποιείται με συγκεντρώσεις της τάξης των nM, ενώ σε αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις τα αγωνιστικά νευροστεροειδή εκδηλώνουν τη δράση τους ακόμα και απουσία του νευρομεταβιβαστή.
- γ) Παρόμοια με τα βαρβιτουρικά, τα νευροστεροειδή παρεμποδίζουν τη σύνδεση του υποδοχέα με την ένωση [³⁵S]TBPS κατά τρόπο μη συναγωνιστικό.

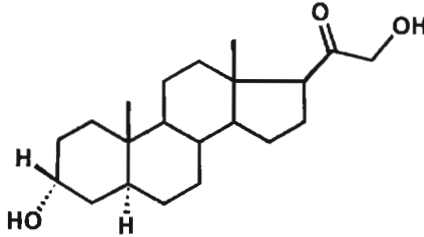
Η δράση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση αγχολυτικών, σπασμολυτικών και υπνωτικών ιδιοτήτων.

Τα περισσότερα ενεργά φυσικά νευροστεροειδή αγωνιστές του υποδοχέα GABA_A είναι:

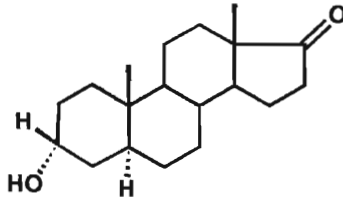
η τετραϋδροπρογεστερόνη (3α-υδροξυ-5α-πρεγναν-20-όνη) (THP)



η τετραϋδροδεοξυκορτικοστερόνη (3 α ,21-διϋδροξυ-5 α -πρεγναν-20-όνη) (THDOC)



και η ανδροστερόνη (3 α -υδροξυ-5 α -ανδροσταν-17-όνη)



GABA_A ανταγωνιστικά νευροστεροειδή

Τα πρώτα νευροστεροειδή που απομονώθηκαν, ήταν η πρεγνενολόνη και η δεϋδροεπιανδροστερόνη καθώς και οι εστέρες τους με θειικό οξύ (PS, DHEAS). Αυτά τα στεροειδή διαπιστώθηκε ότι συμπεριφέρονται ως μη συναγωνιστικοί ανταγωνιστές του υποδοχέα, δηλαδή συνδέονται σε διαφορετικό ενεργό κέντρο του GABA_A από εκείνο του νευρομεταβιβαστή και η δράση τους είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης του νευρομεταβιβαστή. Τα δύο αυτά νευροστεροειδή εμφανίζουν αρκετά σημαντικές διαφορές στις ιδιότητές τους, όμως τόσο τα *in vitro* όσο και τα *in vivo* πειράματα που έχουν γίνει αποδεικνύουν ότι και οι δύο ενώσεις, κατά τη σύνδεσή τους με τον υποδοχέα, προκαλούν παρεμπόδιση της διάνοιξης των επαγόμενων ιοντικών διαύλων με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η εκδήλωση της δράσης του νευρομεταβιβαστή. Αξίζει πάντως να τονιστεί ότι στον οργανισμό οι δύο αυτές κατηγορίες νευροστεροειδών (αγωνιστές και ανταγωνιστές) αλληλομετατρέπονται ενζυ-

μικά στο πλαίσιο του μηχανισμού ομοιόστασης, για τη διατήρηση της ισορροπίας και του ελέγχου της νευρικής δραστηριότητας (Σχήμα 6).

Σύγκριση των νευροστεροειδών με τις βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά

Ηλεκτροφυσιολογικά πειράματα και μελέτες σύνδεσης έδειξαν ότι οι GABA_A υποδοχείς διαθέτουν ενεργές θέσεις για τα νευροστεροειδή, οι οποίες είναι διαφορετικές από τις ενεργές θέσεις τόσο των βαρβιτουρικών όσο και των βενζοδιαζεπινών.

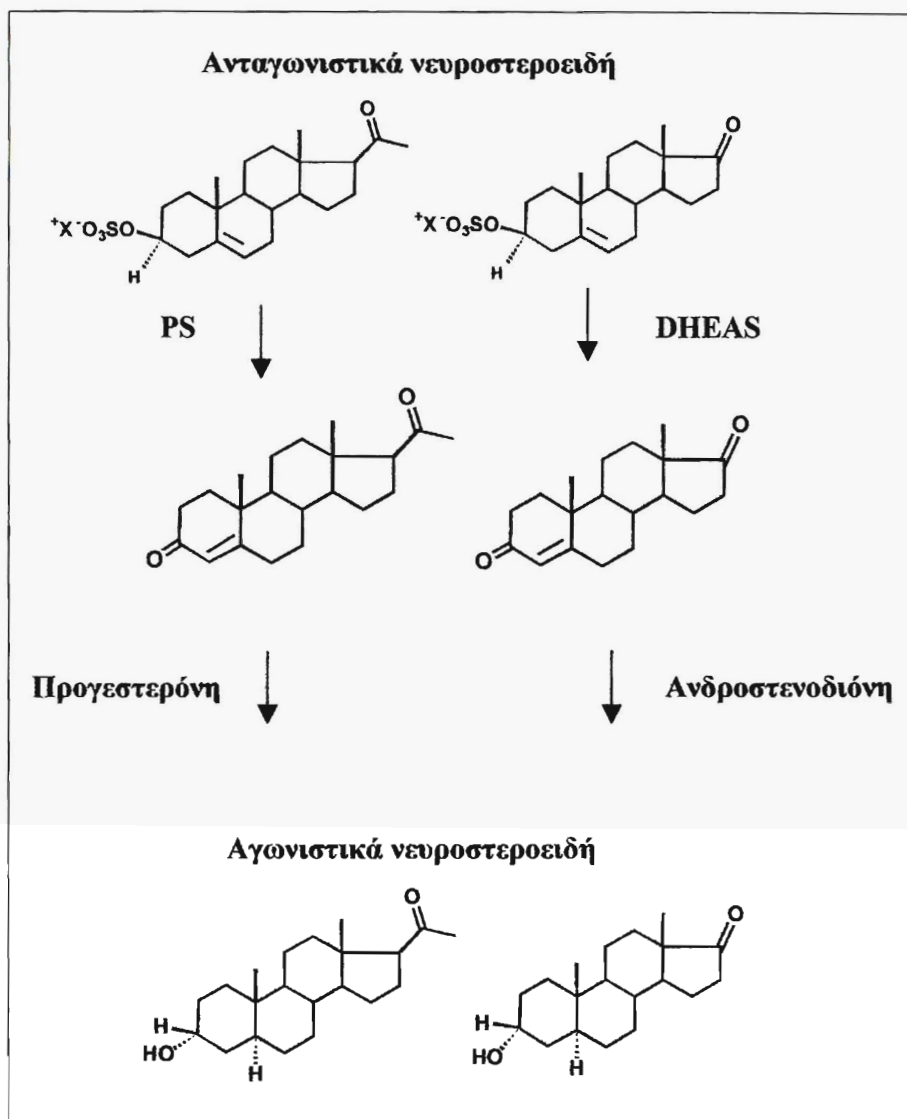
Πρέπει πάντως να τονιστεί ότι η σύνδεση όλων αυτών των ενώσεων με τους υποδοχείς γίνεται με *αλλοστερικό* τρόπο, δηλαδή οι θέσεις σύνδεσης είναι διακριτές αλλά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και ειδικότερα η σύνδεση μιας συγκεκριμένης ένωσης επηρεάζει τη σύνδεση κάποιας άλλης.

Το συμπέρασμα αυτό, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι δύο προηγούμενες κατηγορίες φαρμάκων έχουν ως παρενέργειες τον εθισμό και την ανεκτικότητα μετά από παρατεταμένη χρήση, οδηγεί στη διαπίστωση ότι τα νευροστεροειδή αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη νέα κατηγορία ενώσεων, η οποία πιθανόν να στερείται των παραπάνω παρενεργειών.

Σύγκριση των νευροστεροειδών με τις στεροειδείς ορμόνες

Είναι γνωστό ότι οι στεροειδείς ορμόνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία των εγκεφαλικών κυττάρων. Η εκδήλωση της δράσης τους επιτυγχάνεται μέσω της σύνδεσής τους με ενδοκυτταρικούς υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι στον εγκέφαλο εντοπίζονται οι υποδοχείς και των πέντε τάξεων στεροειδών ορμονών που είναι τα προγεστογόνα, τα αλατοκορτικοειδή, τα γλυκοκορτικοειδή, τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα. Το κυριότερο χαρακτηριστικό της δράσης των



Σχήμα 6. Αλληλομετατροπή των δύο κατηγοριών νευροστεροειδών.

στεροειδών ορμονών είναι ότι κατά τη σύνδεσή τους με τους ενδοκυτταρικούς υποδοχείς συμμετέχουν αρχικά στη μεταγραφή του αγγελιαφόρου RNA (mRNA) και στη συνέχεια στην πρωτεϊνική σύνθεση, με

αποτέλεσμα να απαιτούνται αρκετά μεγάλα χρονικά διαστήματα για την εκδήλωση της βιολογικής τους δράσης.

Τα νευροστεροειδή, αντίθετα από τις στεροειδείς ορμόνες είναι ανενεργά στους ενδοκυττάριους υποδοχείς στεροειδών ορμονών, συνδέονται με μεμβρανικούς υποδοχείς ($GABA_A$), κι έτσι δεν απαιτούνται μεγάλοι χρόνοι για την εκδήλωση της δράσης τους. Συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι η φυσιολογική δράση αυτών των ενώσεων εκδηλώνεται σε χρόνους της τάξης των msec.

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

Σπασμολυτική δράση

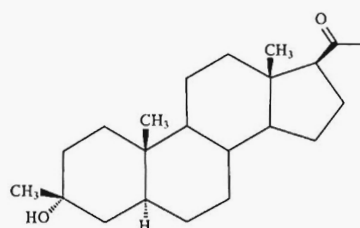
Η επιληψία, η οποία αποτελεί μία από τις πιο συνηθισμένες νευρολογικές ασθένειες, είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τις δυσλειτουργίες που εμφανίζονται στη νευροδιαβίβαση του GABA. **Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που κυκλοφορούν εμφανίζουν πολλές παρενέργειες, μεταξύ των οποίων εθισμό, υπνηλία, ζαλάδες, ναυτία, παραισθήσεις, αταξία, αύξηση βάρους και αιματολογικές διαταραχές.**

Η επιληψία είναι η δεύτερη συχνότερη νευρολογική νόσος μετά τα εγκεφαλικά επεισόδια. Σε παγκόσμιο επίπεδο, 50 εκατομμύρια άνθρωποι υποφέρουν από επιληψία και 20-30% από αυτούς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με τα υπάρχοντα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Επιπλέον δε οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις από τροχαία ατυχήματα οδηγούν σε μετατραυματική επιληψία. Οι ετήσιες οικονομικές απώλειες από ανεργία, υποαπασχόληση, αυξημένους θανάτους, ιατρική φροντίδα και άλλες υπηρεσίες, φάρμακα και έρευνα στον τομέα της επιληψίας είναι πολύ σημαντικές για την οικονομία κάθε χώρας (υπολογίστηκαν σε 2.5 δις δολάρια για τις ΗΠΑ).

***In vitro* και *in vivo* έρευνες έδειξαν ότι τα $GABA_A$ αγωνιστικά νευροστεροειδή εμφανίζουν σημαντική σπασμολυτική δράση, προκαλώντας μείωση της συχνότητας και της έντασης των επιληπτικών κρίσεων.**

Αντίθετα, τα ανταγωνιστικά νευροστεροειδή είναι ανενεργά, γεγονός που επιβεβαιώνει τις αρχικές υποθέσεις ότι η ανεπαρκής GABA νευροδιαβίβαση είναι καθοριστικός παράγοντας για τη δημιουργία επιληπτικών κρίσεων.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, τα αγωνιστικά νευροστεροειδή μπορούν να αποτελέσουν μια νέα κατηγορία σπασμολυτικών ενώσεων με πιθανή κλινική εφαρμογή.



Γκαναξολόνη

Η γκαναξολόνη είναι ένα συνθετικό νευροστεροειδές, ισχυρός αγωνιστής των υποδοχέων GABA_A, το οποίο στερείται ορμονικής δράσης. Μετά από ενθαρρυντικά πειράματα σε πειραματόζωα έδειξε σημαντική αντιεπιληπτική δράση σε ασθενείς ακόμη και σε μονοθεραπεία. Η γκαναλοξόνη έχει επίσης δοκιμαστεί σε στάδιο II για άλλες πλην της αντιεπιληπτικής δράσεις (και κατά της ημικρανίας και ανορεξίας). Σημαντική παρενέργεια είναι η υπνωτική δράση. Όσον αφορά την ανάπτυξη ανοχής τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ενθαρρυντικά. Θα ήταν λοιπόν σημαντικό να αναπτυχθούν ανάλογα με καλύτερη αντιεπιληπτική δράση στερούμενα όμως της υπνωτικής.

Αγγολυτική και αντικαταθλιπτική δράση

Το άγχος και η κατάθλιψη συνδέονται με την ανεπαρκή νευροδιαβίβαση του GABA και συγκεκριμένα με τα ακόλουθα φαινόμενα, τα οποία παρατηρούνται σε καταστάσεις κατάθλιψης:

- 1) Η συγκέντρωση του νευρομεταβιβαστή GABA είναι χαμηλή στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ασθενών με κατάθλιψη.

- 2) Οι αγωνιστές των GABA_A υποδοχέων προκαλούν καταστολή της κατάθλιψης.
- 3) Οι αντικαταθλιπτικές ιδιότητες των αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (MAO) καταστέλλονται παρουσία της ένωσης μικουκουλίνη που αποτελεί ανταγωνιστή του υποδοχέα.

Επιπλέον, διάφορες μελέτες έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις των ανταγωνιστικών νευροστεροειδών ήταν αυξημένες στις περιπτώσεις κατάθλιψης και άγχους.

Νευροχημικές και ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες στις οποίες εξετάστηκε το αγωνιστικό νευροστεροειδές τετραϋδροδεοξυκορτικοστερόνη (THDOC) έδειξαν ότι η ένωση αυτή εμφανίζει αγχολυτική δράση, ίδια με αυτή των βαρβιτουρικών και των βενζοδιαζεπινών.

Γνωστικές λειτουργίες

Ο ρόλος του νευρομεταβιβαστή GABA στις διαδικασίες μάθησης και μνήμης καταδεικνύεται από το γεγονός ότι τα ανταγωνιστικά νευροστεροειδή ενισχύουν τη μακρά διαρκείας μνήμη.

Πειράματα τα οποία πραγματοποιήθηκαν σε επίμνες έδειξαν ότι η χορήγηση της προεγναολόνης (P) καθώς και του θεικού της εστέρα (PS) προκαλεί είτε απευθείας ενίσχυση της μνήμης είτε παρεμπόδιση της δράσης των φαρμακευτικών ουσιών που προκαλούν αμνησία. Τα ίδια συμπεράσματα προέκυψαν και για τη δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), καθώς και για το θεικό εστέρα αυτής (DHEAS). Τα αποτελέσματα αυτά συνδέονται απευθείας με προηγούμενες μελέτες που έδειξαν ότι οι βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά, τα οποία έχουν αγωνιστική δράση έναντι των υποδοχέων, προκαλούν αμνησία, ενώ οι ενώσεις πικροτοξίνη και πεντετετραζόλη, οι οποίες δρουν ανταγωνιστικά, προκαλούν ενίσχυση της μνήμης.

Σημαντικός παράγοντας για την απώλεια της μνήμης είναι και η διαδικασία γήρανσης των κυττάρων κατά τη διάρκεια της οποίας παρατηρείται ελάττωση των συγκεντρώσεων όλων των παραπάνω ανταγωνιστικών νευροστεροειδών.

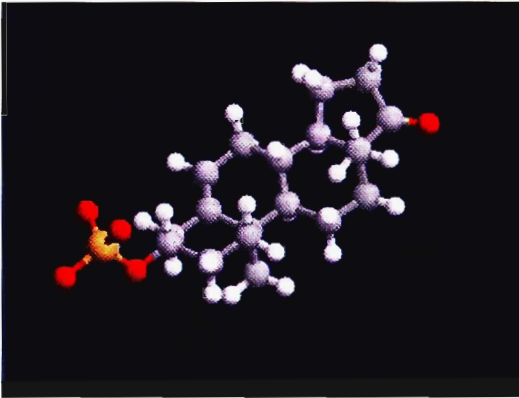
Οι μηχανισμοί επίδρασης των νευροστεροειδών στη διαδικασία της μνήμης δεν έχουν μέχρι σήμερα διευκρινιστεί, πιστεύεται όμως ότι η απώλεια μνήμης που συνδέεται με πολλές νευρολογικές παθήσεις είναι μεταξύ άλλων και αποτέλεσμα μεταβολών στη διαδικασία βιοσύνθεσης των ανταγωνιστικών νευροστεροειδών.

Η DHEA και DHEA-S είναι τα στεροειδή με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στην περιφερική κυκλοφορία κατά τα στάδια της ανάπτυξης και εφηβείας. Η DHEA εκκρίνεται από τα επινεφρίδια και σε μικρότερο ποσοστό από τον εγκέφαλο. Η συγκέντρωση των DHEA και DHEA-S τόσο στην περιφέρεια όσο και στο ΚΝΣ ελαττώνεται προοίως της ηλικίας και σχεδόν μηδενίζεται στο γήρας. Τέθηκε επομένως το ερώτημα εάν η εξωτερική χορήγηση του νευροστεροειδούς αυτού θα βοηθούσε στην εξάλειψη των προβλημάτων που συνοδεύουν το γήρας.

Η DHEA χαρακτηρίστηκε ως **η ορμόνη της νιότης** και σε αυτήν έχουν αποδοθεί πολλές ευεργετικές ιδιότητες, όπως βελτίωση της διάθεσης, της μνήμης, της όρεξης, της εμφάνισης της επιδερμίδας, πρόληψη του καρκίνου, ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς επίσης και δράση κατά των αλλεργικών διαταραχών, της παχυσαρκίας, των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της οστεοπόρωσης, της νόσου του Alzheimer και του διαβήτη. Στις ΗΠΑ χορηγείται χωρίς ιατρική συνταγή ως συμπλήρωμα διατροφής και καταναλώνεται σε μεγάλες ποσότητες, γεγονός το οποίο μπορεί να δημιουργήσει πραγματικό πρόβλημα υγείας σε όσους τη χρησιμοποιούν. Όχι μόνο διότι η ποιότητα της DHEA σε ορισμένα παρασκευάσματα υπό πώληση στα καταστήματα υγιεινής διατροφής ή σουπερμάρκετ είναι αμφίβολη αλλά και διότι η χρήση αυτών των προϊόντων χωρίς ιατρική παρακολούθηση μπορεί να αποβεί βλαβερή για πολλούς καταναλωτές, κυρίως λόγω της μετατροπής της DHEA σε ανδρογόνα ή οιστρογόνα. Οι μέχρι σήμερα κλινικές δοκιμές έχουν δείξει αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά τη βελτίωση των διανοητικών λειτουργιών μετά από χορήγηση DHEA. Απαιτούνται επομένως πιο εμπειριστατωμένες, μακρύτερης χρονικής διάρκειας μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ανθρώπων για να βρεθεί η σωστή δοσολογία

και ο ενδεδειγμένος χρόνος χορήγησης για ασφαλή χρήση της DHEA με θεραπευτικά οφέλη.

Τα εκφυλιστικά νοσήματα του ΚΝΣ με προεξάρχουσα τη νόσο του Alzheimer αποτελούν τα τελευταία χρόνια σημαντικό τομέα έρευνας. Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης έχει οδηγήσει σε αύξηση των πασχόντων από τα νοσήματα αυτά με συνέπειες για τη δημόσια υγεία και παραγωγικότητα. Η αγορά φαρμάκων για την Ελλάδα κατά της νόσου του Alzheimer υπολογίζεται για το 2000 σε 22 εκατ. ευρώ. Τα νευροστεροειδή DHEA(S) και προεγνενολόνη εμφανίζουν νευροπροστατευτικές ιδιότητες.



Σχήμα 7: DHEA-S



Σχήμα 8: Προεγνενολόνη

ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΗ

Η DHEA(S) εμφανίζει:

- Νευροτροφική δράση
- Νευροπροστατευτική δράση κατά της ισχαιμίας του εγκεφάλου και των εγκεφαλικών επεισοδίων

Η προεγνενολόνη εμφανίζει:

- Νευροπροστατευτική δράση in vitro κατά της τοξικότητας του γλουταμικού οξέος ή του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου

Ρόλος των νευροστεροειδών στη διαδικασία επαναμυελίνωσης

Τα νευροστεροειδή έχει βρεθεί ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία επαναμυελίνωσης. Οι πιθανές θέσεις βιοσύνθεσης των νευροστεροειδών, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι τα γλοιακά κύτταρα και συγκεκριμένα τα ολιγοδενδροκύτταρα, τα οποία παράγουν τη μυελίνη στο ΚΝΣ. Παράλληλα με τα νευροστεροειδή, στα ίδια κύτταρα βιοσυντίθεται και η στεροειδής ορμόνη προγεστερόνη. Αντίθετα, οι άλλες κατηγορίες των στεροειδών ορμονών, ανδρογόνα και οιστρογόνα, είναι αδύνατο να βιοσυντεθούν στον εγκέφαλο, διότι τα ενζυμικά συστήματα που εμπλέκονται στο σχηματισμό τους δεν έχουν εντοπιστεί στο ΚΝΣ. Η βιοσύνθεση της προγεστερόνης στο ΚΝΣ, καθώς και το γεγονός ότι διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο σε πολλές νευρικές λειτουργίες, την κατατάσσει στην κατηγορία των νευροστεροειδών.

In vivo μελέτες έδειξαν ότι μετά την καταστροφή των κυττάρων Schwann, στα οποία βιοσυντίθεται η μυελίνη στο περιφερικό νευρικό σύστημα και κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επαναμυελίνωσης, οι συγκεντρώσεις της προγεστερόνης και της πρεγνενολόνης είναι υψηλές.

Σύμφωνα με μελέτες, η προγεστερόνη αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη διαδικασία επαναμυελίνωσης προσφέροντας με αυτό τον τρόπο μια νέα φαρμακολογική προσέγγιση για τις ασθένειες που σχετίζονται με την καταστροφή της μυελίνης, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας.

Κυτταροπροστατευτική δράση

Οι κυτταρικές μεμβράνες διαθέτουν μια ισχυρή αντλία καλίου-νατρίου, η οποία διευκολύνει τη μεταφορά αυτών των ιόντων. Η διαδικασία καταστροφής των κυττάρων, η οποία οφείλεται στην έλλειψη οξυγόνου ή στην παρεμπόδιση της μιτοχονδριακής λειτουργίας, περιλαμβάνει απενεργοποίηση της αντλίας καλίου-νατρίου, με αποτέλεσμα την καταστροφή του μεμβρανικού δυναμικού ηρεμίας. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι στα τελευταία στάδια της κυτταρικής καταστροφής παρατηρείται αυξημένη εισροή ιόντων ασβεστίου και χλωρίου στο κύτταρο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία οιδήματος και τελικά τη λύση του κυττάρου.

Διάφορα αγωνιστικά και ανταγωνιστικά νευροστεροειδή καθώς και η ένωση μουσκιμόλη, η οποία δρα ως αγωνιστής των GABA_A υποδοχέων, εξετάστηκαν ως προς την κυτταροπροστατευτική τους δράση σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε νεφρικά κύτταρα.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα αγωνιστικά νευροστεροειδή εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη κυτταροπροστατευτική δράση απ' ό,τι τα ανταγωνιστικά, παρεμποδίζοντας την εισροή ιόντων χλωρίου στα νεφρικά κύτταρα. Η ένωση μουσκιμόλη, παρά το γεγονός ότι εμφανίζει σημαντική κυτταροπροστατευτική δράση, δρα με διαφορετικό τρόπο από τα αγωνιστικά νευροστεροειδή. Συγκεκριμένα, παρεμποδίζει την εισροή των ιόντων ασβεστίου, η οποία παρατηρείται στα τελευταία στάδια της κυτταρικής καταστροφής.

Διάφορα πειράματα επισήμανσης έδειξαν ότι τα νευροστεροειδή δεν εμφανίζουν ειδική σύνδεση με την εξωτερική πλευρά της μεμβράνης των νεφρικών κυττάρων, δηλαδή δεν συνδέονται με κάποιο υποδοχέα. Εξαιτίας όμως της αυξημένης λιποφιλικότητάς τους δρουν είτε στο υδρόφοβο τμήμα της μεμβράνης είτε ενδοκυτταρικά.

Μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο φλοιό νεφρικών κυττάρων επιμύων, επιβεβαίωσαν την παρουσία τόσο της β3-υπομονάδας των GABA_A υποδοχέων όσο και των αναβολικών και καταβολικών ενζύμων των υποδοχέων. Τονίζεται ότι παρά το γεγονός ότι στα νεφρικά κύτταρα μπορεί να εντοπιστεί κάποιος υποδοχέας "τύπου" GABA_A, αυτός θα έχει τελείως διαφορετική λειτουργία από τον GABA_A υποδοχέα του ΚΝΣ.

Το τελικό συμπέρασμα που μπορεί να προκύψει από τις παραπάνω μελέτες είναι ότι τα νευροστεροειδή εμφανίζουν δράση εκτός από το ΚΝΣ και σε διάφορα όργανα της περιφέρειας, εκδηλώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο σημαντική κυτταροπροστατευτική δράση.

ΣΧΕΣΕΙΣ ΔΟΜΗΣ – ΔΡΑΣΗΣ GABA_A-ΑΓΩΝΙΣΤΙΚΩΝ ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

Σημαντικός παράγοντας για τη μελέτη των αγωνιστικών νευροστεροειδών είναι ο προσδιορισμός των δομικών χαρακτηριστικών που απαι-

τούνται για την εκδήλωση αγωνιστικής δράσης. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, οι κυριότερες παράμετροι που υπεισέρχονται στην εκδήλωση βιολογικής δράσης είναι οι εξής:

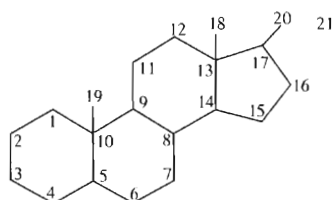
1. Η σύνδεση μεταξύ των δακτυλίων A και B (*cis* ή *trans*)

2. Η παρουσία υδροξυλίου στη θέση C-3, καθώς και η διάταξή του (α ή β)

3. Η παρουσία πολικών ομάδων στις θέσεις 17, 20 και 21

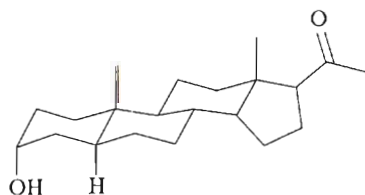
4. Η υποκατάσταση στις θέσεις 5 και 10

5. Η ακορεστότητα ή μη του στεροειδικού σκελετού

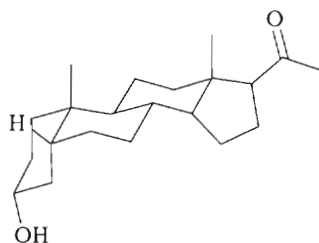


Σύνδεση μεταξύ των δακτυλίων A και B του στεροειδικού σκελετού

Τα περισσότερο ενεργά φυσικά νευροστεροειδή είναι η 3 α -υδροξυ-5 α -πρεγναν-20-όνη (THP), η 3 α ,21-διυδροξυ-5 α -πρεγναν-20-όνη (THDOC) και η ανδροστερόνη (3 α -υδροξυ-5 α -ανδροσταν-17-όνη). Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι για κάθε νευροστεροειδές η μετάβαση από *trans* (5 α -) σε *cis* (5 β -) σύνδεση δεν οδηγεί σε απώλεια, αλλά σε ελάττωση της δράσης.



trans (5 α)



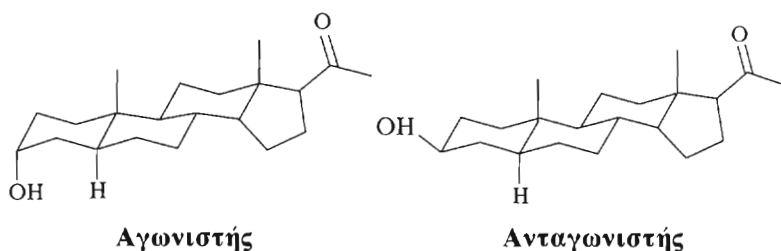
cis (5 β)

Παρουσία υδροξυλίου στο C-3

Η παρουσία υδροξυλίου στη θέση 3 του στεροειδικού σκελετού έχει αποδειχθεί απαραίτητη για την εκδήλωση δράσης στους GABA_A υποδοχείς. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ανάλογα με τη διάταξη του

συγκεκριμένου υδροξυλίου τα νευροστεροειδή εκδηλώνουν αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση.

Σύμφωνα με ένα υποθετικό μοντέλο αλληλεπίδρασης, η σύνδεση των νευροστεροειδών με τους υποδοχείς επιτυγχάνεται μέσω δεσμών υδρογόνου μεταξύ τμημάτων του υποδοχέα GABA_A και της πολικής ομάδας, η οποία βρίσκεται στη θέση 3 του στεροειδικού σκελετού. Επιπλέον, η πολική ομάδα πρέπει να συμμετέχει στο σχηματισμό δεσμού υδρογόνου ως δέκτης πρωτονίου.



Η σύνδεση των νευροστεροειδών με τους υποδοχείς GABA_A προκαλεί ενίσχυση της λειτουργίας τους, δηλαδή αγωνιστική δράση, με την προϋπόθεση ότι το υδροξύλιο έχει διάταξη α , ενώ αντίθετα τα ανταγωνιστικά νευροστεροειδή περιέχουν υδροξύλιο με διάταξη β .

Παρουσία πολικών ομάδων στις θέσεις 17, 20 και 21

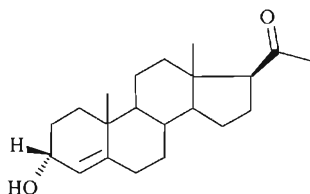
Οι βιβλιογραφικές αναφορές, οι οποίες σχετίζονται με τις μελέτες δομής-δράσης των νευροδραστικών στεροειδών υποδηλώνουν ότι, εκτός από την παρουσία υδροξυλίου με διάταξη α , απαραίτητη προϋπόθεση για την εκδήλωση αγωνιστικής δράσης αποτελεί και η παρουσία πολικής ομάδας σε κάποια από τις θέσεις 17, 20 και 21.

Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα του παραπάνω συμπεράσματος αποτελούν οι ενώσεις 3 α -υδροξυ-5 α -πρεγναν-20-όνη (THP) και 3 α -υδροξυ-5 α -ανδροσταν-17-όνη (ανδροστερόνη), στις οποίες υπάρχει καρβονυλική ομάδα στις θέσεις 20 και 17, αντίστοιχα. Ανάλογες παρατηρήσεις μπορούν να γίνουν και για την ένωση 3 α ,21-διυδροξυ-5 α -πρε-

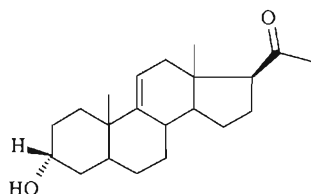
γναν-20-όνη (THDOC), η οποία περιέχει καρβονυλική ομάδα στη θέση 20 και υδροξύλιο στη θέση 21.

Η ακορεστικότητα ή μη του στεροειδικού σκελετού

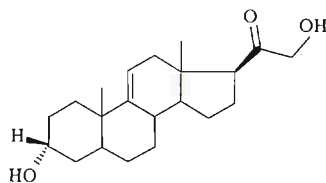
Η παρουσία διπλού δεσμού διαπιστώθηκε ότι επηρεάζει σημαντικά τη δράση των νευροστεροειδών. Συγκεκριμένα, η ένωση 3α-υδροξυ-5α-πρεγν-4-εν-20-όνη



που φέρει διπλό δεσμό στη θέση 4 εμφανίζει μειωμένη δράση σε σύγκριση με την 3α-υδροξυ-5α-πρεγναν-20-όνη, ενώ στην περίπτωση που ο διπλός δεσμός βρίσκεται στη θέση 9 παρατηρείται απώλεια δράσης, όπως συμβαίνει με τα στεροειδή 3α-υδροξυ-5α-πρεγν-9(11)-εν-20-όνη



και 3α,21-διυδροξυ-5α-πρεγν-9(11)-εν-20-όνη.



Μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση μοριακών γραφικών, έδειξαν ότι η παρουσία διπλού δεσμού μεταξύ των θέσεων 9 και 11 καθιστά το δακτύλιο C του στεροειδικού σκελετού περισσότερο επίπεδο, με αποτέλεσμα να υπάρχει ελαττωμένη σύνδεση του στεροειδούς με τον υποδοχέα.

ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΙΟΦΧ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

Οι δραστηριότητες του Ινστιτούτου Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας στον τομέα των νευροστεροειδών επικεντρώνονται σε δύο κατευθύνσεις.

Η πρώτη αφορά στην ανάπτυξη νευροστεροειδών με θετική αλλοστερική δράση στον υποδοχέα $GABA_A$. Η δράση αυτή συνδέεται άμεσα με την αναισθητική, ηρεμιστική, σπασμολυτική και αγχολυτική δράση των νευροστεροειδών *in vivo*. Οι ιδιότητες αυτές σε συνδυασμό με τη χαμηλή τοξικότητα των νευροστεροειδών και την έλλειψη ορμονικών ιδιοτήτων υποδηλώνουν ότι είναι δυνατόν να αναπτυχθούν νέα συνθετικά αγχολυτικά, υπνωτικά και σπασμολυτικά φάρμακα.

Η αγορά για τα φάρμακα αυτών των κατηγοριών είναι τεράστια. Στην Ελλάδα η συνολική κατανάλωση για το 2000 υπολογίζεται (πηγή: IMS Health) στα 4.1 δις δρχ. για τα αντιεπιληπτικά (αύξηση κατά 24.9% ως προς το 1999), 3.9 δις δρχ. για τα αγχολυτικά-ηρεμιστικά (αύξηση 2.6%) και 1.8 δις δρχ. για τα μη-βαρβιτουρικά υπνωτικά (αύξηση 21.2%).

Στο ΙΟΦΧ παρασκευάστηκαν σειρές νέων νευροστεροειδών με πολύ καλή ικανότητα δέσμευσης στον υποδοχέα $GABA_A$ (μέχρι 60 φορές καλύτερη από την ουσία αναφοράς). Τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα οδήγησαν σε ελληνικό δίπλωμα ευρεσιτεχνίας και στην υποβολή αίτησης για διεθνές δίπλωμα ευρεσιτεχνίας σε συνεργασία με ελληνική φαρμακευτική βιομηχανία.

PCT/GR01/00048 (Δεκέμβριος 2001)

“GABAA modulating neurosteroids”

Applicant: ELPEN S.A.

Inventors: T. Calogeropoulou, A. Tsoinīs, C. Souli, A. Makriyannis

Ελληνικό Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας 20000100470

“Νευροστεροειδή που αλληλεπιδρούν με τον υποδοχέα $GABA_A$ ”

Εφευρέτες: Θ. Καλογεροπούλου, Α. Τσοτίνης, Χ. Σούλη,

Α. Μακρυγιάννης

Η δεύτερη κατεύθυνση του ΙΟΦΧ στον τομέα των νευροστεροειδών αφορά στη μελέτη των στερεοηλεκτρονικών απαιτήσεων της κατηγορίας αυτής για εμφάνιση νευροπροστατευτικής δράσης. Δεδομένου ότι οι μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί δράσης των νευροστεροειδών στις διαδικασίες που ελέγχουν την εκφύλιση και απόπτωση των κυττάρων του ΚΝΣ παραμένουν άγνωστοι, παρουσιάζει ενδιαφέρον ο σχεδιασμός και η σύνθεση νέων αναλόγων με στόχο την ανάπτυξη κλινικά χρήσιμων ουσιών για τη θεραπεία ή/και πρόληψη των εκφυλιστικών νοσημάτων του ΚΝΣ. Η δραστηριότητα αυτή αποτελεί τμήμα του προγράμματος “Ανταγωνιστικότητα”, Δράση “Αριστεία σε Ερευνητικά Ινστιτούτα ΓΓΕΤ”, με τίτλο “Νέες Προσεγγίσεις κατά των Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων” που εγκρίθηκε πρόσφατα για το ΙΟΦΧ.

Αντιοξειδωτικά και καρδιαγγειακά νοσήματα

Μαρία Κουφάκη

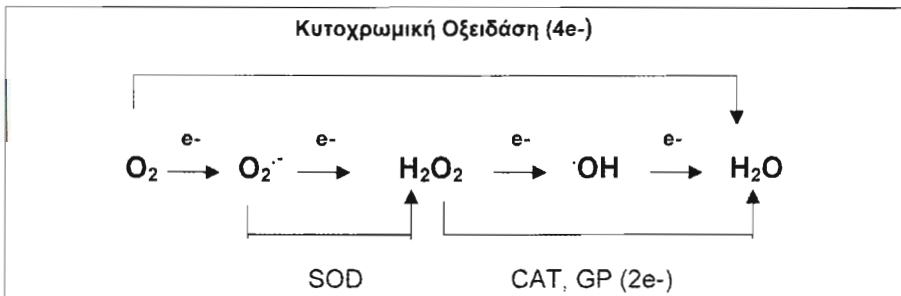
Κύρια Ερευνήτρια στο Ινστιτούτο Οργανικής
και Φαρμακευτικής Χημείας του ΕΙΕ

Εισαγωγή

Στα βιολογικά συστήματα, η ύπαρξη δραστικών μορφών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS), πολλές από τις οποίες είναι ελεύθερες ρίζες, αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της αερόβιας ζωής.

Το ένζυμο το οποίο φυσιολογικά καταλύει την αναγωγή του O_2 σε νερό ονομάζεται κυτοχρωμική οξειδάση και είναι το τελευταίο ένζυμο της αναπνευστικής αλυσίδας στην εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων.

Με τον τρόπο αυτό, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, καταναλώνεται το 97% περίπου του προσλαμβανόμενου O_2 . Ένα μικρό ποσοστό οξυγόνου όμως (περίπου 3%) ανάγεται ακόμα και κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, σχηματίζοντας συνεχώς ενδιάμεσες μορφές αναγωγής του οξυγόνου, όπως απλοποιημένα δείχνει το Σχήμα 1.

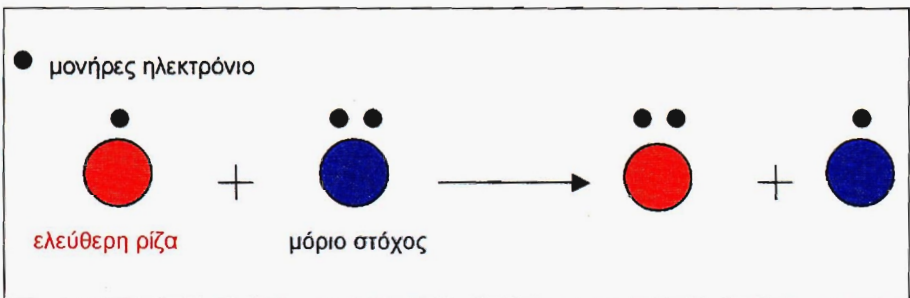


Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση της δημιουργίας ελευθέρων ριζών και δραστικών μορφών οξυγόνου κατά τη σταδιακή αναγωγή του οξυγόνου σε νερό.

Δραστικές μορφές οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) $O_2^{\cdot-}$: ανιόν του υπεροξειδίου, H_2O_2 : υπεροξειδίο του υδρογόνου, $\cdot OH$: ρίζα του υδροξυλίου. Ένζυμα : SOD: διαμοιτάση του σουπεροξειδίου, CAT: καταλάση, GP: υπεροξειδάση της γλουταθειόνης.

Η διατήρηση της οξειδοαναγωγικής ισορροπίας στο κύτταρο αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για την ομαλή λειτουργία των κυττάρων και κατ' επέκταση ολόκληρου του οργανισμού. Έχουν περιγραφεί περισσότερες από 100 παθολογικές καταστάσεις σε ζώα και ανθρώπους στις οποίες υπάρχουν ενδείξεις ότι εμπλέκεται με τον ένα ή τον άλλο τρόπο κάποια διαταραχή αυτής της ισορροπίας.

Οι ενώσεις οι οποίες θεωρούνται υπεύθυνες για αυτές τις καταστάσεις είναι ισχυροί οξειδωτικοί παράγοντες και κυρίως οι καλούμενες ελεύθερες ρίζες. *Ως ελεύθερη ρίζα έχει οριστεί κάθε σώμα που περιέχει ένα ή περισσότερα μονήρη ηλεκτρόνια.* Ενεργειακά, η κατάσταση αυτή θεωρείται εξαιρετικά ασταθής καθιστώντας αυτά τα σώματα ιδιαίτερα δραστικά και με μικρό χρόνο ημιζωής. Η σταθερότητά τους επέρχεται με λήψη ενός ηλεκτρονίου από τα περιβάλλοντα μόρια (Σχήμα 2) δημιουργώντας νέα ρίζα και θέτοντας σε λειτουργία αλυσωτές αντιδράσεις ελευθέρων ριζών, όπως για παράδειγμα την υπεροξειδωση των λιπιδίων.



Σχήμα 2. Αντίδραση ελεύθερης ρίζας με το μόριο στόχο

Τα κύτταρα και οι οργανισμοί γενικότερα έχουν αναπτύξει πλειάδα βιοχημικών μηχανισμών, τόσο ενζυμικών όσο και μη ενζυμικών, για την αντιμετώπιση των δραστικών μορφών οξυγόνου ούτως ώστε να αποφευχθεί η οξειδωση βασικών κυτταρικών συστατικών όπως το DNA, οι πρωτεΐνες και τα λιπίδια.

Υπάρχουν, όμως, περιπτώσεις στις οποίες η οξειδωτική πίεση που δέχεται το κύτταρο μπορεί να υπερκεράσει τους αμυντικούς μηχανι-

σμούς και να ανατρέψει την επικρατούσα ισορροπία προκαλώντας οξειδωτικό στρες. Με τον όρο αυτό εκφράζεται η σχετική αύξηση της συγκέντρωσης οξειδωτικών παραγόντων στα κύτταρα ή στους οργανισμούς.

Οι παθολογικές καταστάσεις στις οποίες το οξειδωτικό στρες διαδραματίζει σημαντικό ρόλο είναι οι ακόλουθες:

- Αρτηριοσκλήρυνση
- Ισχαιμία - επαναιμάτωση
- Μεταμόσχευση
- Φλεγμονώδεις παθήσεις: ρευματοειδής αρθρίτιδα, παγκρεατίτιδα κ.λπ.
- Νευρολογικές παθήσεις: οξείες, όπως εγκεφαλικά επεισόδια και κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, χρόνιες, όπως νόσος του Alzheimer και του Parkinson
- Καρκίνος

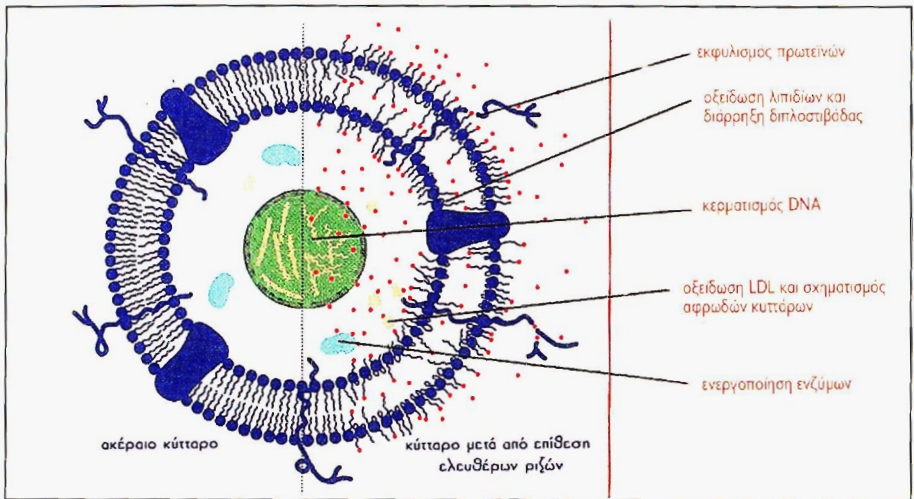
Οι παράγοντες που ευνοούν τη δημιουργία ελευθέρων ριζών είναι **ενδογενείς**, όπως:

- ανεπαρκής αναγωγή οξυγόνου και διαρροή ρίζας υπεροξειδίου $O_2\cdot-$ από τα μιτοχόνδρια
- φλεγμονές (απελευθέρωση δραστικών μορφών οξυγόνου από τα φαγοκύτταρα)

ή **εξωγενείς**, όπως:

- υπεριώδης ακτινοβολία, ακτίνες X
- ατμοσφαιρική ρύπανση
- καπνός τσιγάρου

Οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν βλάβες σε βασικά κυτταρικά συστατικά (Σχήμα 3) και οδηγούν σε πληθώρα παθολογικών καταστάσεων ή/και στο θάνατο του κυττάρου.



Σχήμα 3. Αλληλεπίδραση ελευθέρων ριζών με τα βασικά συστατικά του κυττάρου

Δεδομένου ότι οι αμυντικοί μηχανισμοί του οργανισμού είναι ανεπαρκείς στις παθολογικές καταστάσεις όπου εμπλέκονται οι ελεύθερες ρίζες, η ενίσχυση των αντιοξειδωτικών μηχανισμών, με φυσικά ή συνθετικά αντιοξειδωτικά, είναι δυνατό να οδηγήσει στη μείωση της οξειδωτικής βλάβης και επομένως στην πρόληψη ή τη θεραπεία αυτών των ασθενειών.

Φυσικά αντιοξειδωτικά:

- *Ένζυμα*
 - Καταλάση
 - Δισμουτάση του υπεροξειδίου (SOD)
 - Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης
- *Ενώσεις μικρού μοριακού βάρους*
 - Ασκορβικό οξύ (βιταμίνη C)
 - Τοκοφερόλη (βιταμίνη E)
 - B-καροτένιο
 - Ουβικινόνη (συνένζυμο Q 10)

Λιποϊκό οξύ και η ανηγμένη του μορφή, διυδρολιποϊκό οξύ
Φλαβονοειδή

Συνθετικά αντιοξειδωτικά:

Probucol

Αμινοστεροειδή (lazaroids)

Είναι γεγονός ότι πολλές ενώσεις, ενώ έχουν δείξει αξιόλογη δράση *in vitro*, δεν είναι αποτελεσματικές *in vivo*, λόγω χαμηλής συγκέντρωσης ή δυσκολίας στόχευσης στο κατάλληλο κέντρο δράσης. Η πολυπλοκότητα της κυτταρικής οργάνωσης απαιτεί και άλλες ιδιότητες από τις υπό εξέταση ενώσεις, εκτός των αντιοξειδωτικών, ούτως ώστε να είναι αποτελεσματικές *in vivo*. Θα πρέπει, για παράδειγμα, να μπορούν να διαπερνούν τις διάφορες κυτταρικές μεμβράνες και να έχουν την ικανότητα να συσσωρεύονται στο κατάλληλο σημείο, την κατάλληλη στιγμή και στην κατάλληλη συγκέντρωση για να μπορέσουν να προστατεύσουν αποτελεσματικά τα κύτταρα.

Κριτήρια για βέλτιστη αντιοξειδωτική δράση:

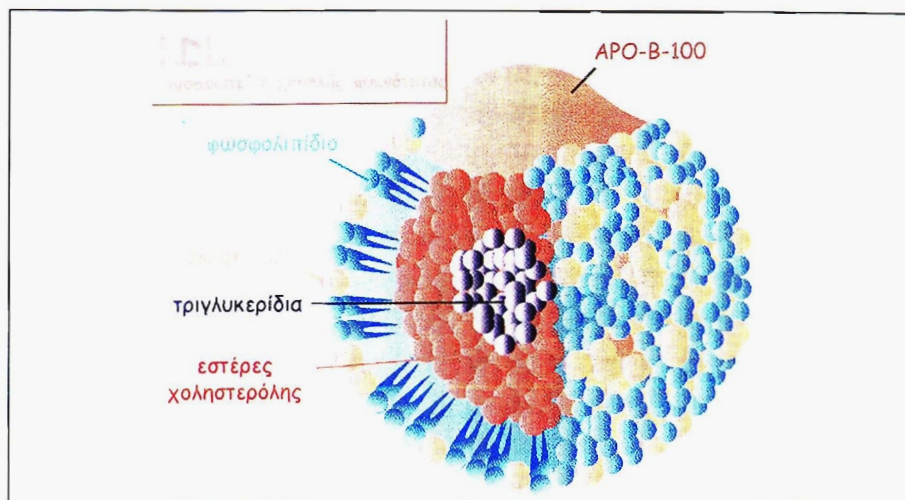
- Εξειδίκευση στη σάρωση ελευθέρων ριζών, οι οποίες προκαλούν ή δημιουργούνται κατά την εξέλιξη της νόσου
- Συγκέντρωση του αντιοξειδωτικού στο σημείο της βλάβης (κύτταρα ή εξωκυττάριο υγρό)
- Δυνατότητα σχηματισμού συμπλόκων με μέταλλα όπως Fe^{2+} , Cu^{2+} που ευνοούν τη δημιουργία της τοξικής ρίζας υδροξυλίου ($\cdot OH$)
- Αλληλεπιδράσεις με άλλα αντιοξειδωτικά
- Σταθερότητα της ρίζας που παράγεται από το αντιοξειδωτικό
- Απορρόφηση, βιοδιαθεσιμότητα και απουσία τοξικότητας

ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΜΦΡΑΓΜΑ*Αρτηριοσκλήρυνση*

Η δημιουργία της αθηρωματώδους πλάκας κατά την αρτηριοσκλήρυνση συνδέεται στενά με την οξείδωση της λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL).

Η χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη (Σχήμα 4) είναι ένας ετερογενής πληθυσμός σωματιδίων πυκνότητας 1.019-1.063g/ml. Πρόκειται για σφαιρικά πολυμοριακά συμπλέγματα διαμέτρου 19-27 nm. Κάθε σωματίδιο LDL περιέχει 1.600 περίπου μόρια εστέρων της χοληστερόλης και 170 μόρια τριγλυκεριδίων, τα οποία σχηματίζουν ένα λιπόφιλο πυρήνα. Αυτός ο πυρήνας περιβάλλεται από μία μονοστουβάδα που αποτελείται από 700 περίπου μόρια φωσφολιπιδίων, καθώς και από 600 περίπου μόρια ελεύθερης χοληστερόλης. Οι πολικές κεφαλές των φωσφολιπιδίων είναι προσανατολισμένες προς την επιφάνεια του σωματιδίου, συμβάλλοντας έτσι στη διαλυτότητα της LDL στο υδατικό περιβάλλον του πλάσματος. Τα σωματίδια της LDL περιβάλλονται από μια πρωτεΐνη, την απολιποπρωτεΐνη Β-100 (apo Β), η οποία αποτελείται από 4.500 αμινοξέα. Κάθε LDL σωματίδιο περιέχει 2.700 περίπου μόρια λιπαρών οξέων, τα οποία βρίσκονται υπό τη μορφή φωσφολιπιδίων, τριγλυκεριδίων ή εστέρων της χοληστερόλης. Το 50% των λιπαρών οξέων της LDL είναι πολυακόρεστα (PUFAs), κυρίως λινελαϊκό οξύ και σε μικρότερες ποσότητες αραχιδονικό και εικοσιδυεξαενοϊκό οξύ. Τα PUFAs της LDL προστατεύονται από την οξειδωτική τροποποίηση, με έναν αριθμό λιπόφιλων αντιοξειδωτικών που βρίσκονται στο σωματίδιό της. Το κύριο αντιοξειδωτικό είναι η α-τοκοφερόλη, με αντιστοιχία περίπου 6 μόρια ανά σωματίδιο LDL, ενώ η γ-τοκοφερόλη, τα καροτενοειδή, τα οξυκαροτενοειδή και η ουβικινόλη-10 υπάρχουν σε πολύ μικρότερες ποσότητες.

Η ανάπτυξη της αθηρωματικής πλάκας περιλαμβάνει μια σειρά από γεγονότα τα οποία αρχίζουν με την εμφάνιση τοπικής βλάβης στο ενδο-

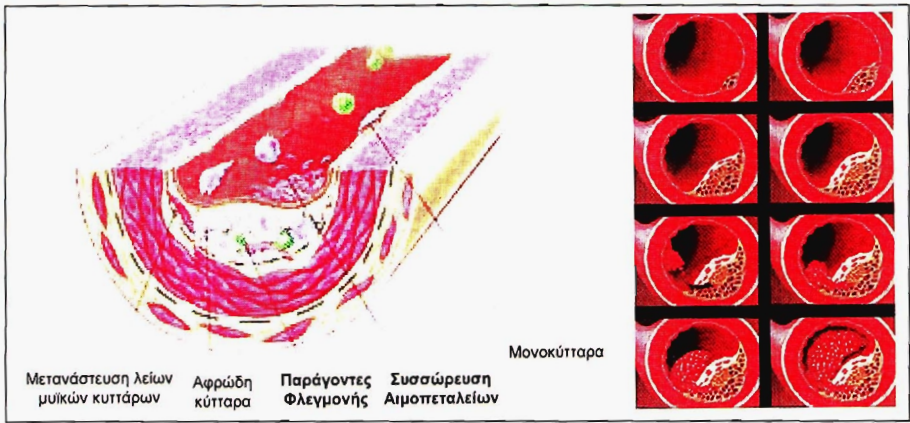


Σχήμα 4. Δομή και σύσταση της LDL

θήλιο και την οξείδωση της LDL, μετά την καταστροφή των ενδογενών αντιοξειδωτικών της. Λόγω της βλάβης στο ενδοθήλιο, τα μονοκύτταρα εισέρχονται στον υπενδοθηλιακό χώρο και μετατρέπονται σε μακροφάγα. Τα μακροφάγα, εκτός από το ότι οξειδώνουν την LDL, προσλαμβάνουν παράλληλα μεγάλες ποσότητες oxLDL και μετατρέπονται σε αφρώδη κύτταρα που αποτελούν το πρώτο παθολογοανατομικό εύρημα της αρτηριοσκλήρυνσης. Κατά τη διαδικασία της αθηρογένεσης, παρατηρείται συνεχής συσσώρευση και κατακράτηση της LDL στον υπενδοθηλιακό χώρο, με αποτέλεσμα να παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα σε επαφή με τα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος, τα οποία έχουν την ικανότητα να την οξειδώνουν. Η κυριότερη αιτία αυξημένης εισόδου και κατακράτησης της LDL στον υπενδοθηλιακό χώρο είναι τα υψηλά επίπεδα της LDL του πλάσματος (υπερχοληστερολαιμία).

Η oxLDL παίζει κεντρικό ρόλο σε όλα τα στάδια της αθηρογένεσης, που καταλήγει στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας. Συγκεκριμένα, η oxLDL προκαλεί τη μετανάστευση των λείων μυϊκών κυττάρων στην περιοχή της βλάβης, όπου πολλαπλασιάζονται και συγχρόνως παράγουν μεγάλες ποσότητες εξωκυττάριας ουσίας και κολλα-

γόνου (ινολιπώδης πλάκα). Επιπρόσθετα, η οξειδωση των φωσφολιπιδικών συστατικών της LDL επάγει το σχηματισμό παραγόντων φλεγμονής και επομένως την παραγωγή ελευθέρων ριζών. Τέλος, η oxLDL προκαλεί τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την παραγωγή θρομβίνης, οδηγώντας στη δημιουργία θρόμβων (Σχήμα 5). Η ροή του αίματος προς την καρδιά μειώνεται ή διακόπτεται, προκαλώντας στηθάγχη ή έμφραγμα του μυοκαρδίου αντίστοιχα.



Σχήμα 5. Πορεία αθηρογένεσης

Συμπερασματικά, η oxLDL διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αθηρογένεση, αφού ενεργοποιεί τα κύτταρα του αρτηριακού τοιχώματος και επηρεάζει τις μεταξύ τους πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις (διακυτταρική επικοινωνία), οι οποίες οδηγούν στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας.

Επομένως, η χορήγηση αντιοξειδωτικών μπορεί να συμβάλει στην επιβράδυνση ή ακόμα και την πλήρη αναστολή του σχηματισμού της αθηρωματικής πλάκας. Έχουν ήδη γίνει πολλές μελέτες σε πειραματόζωα και σε ανθρώπους, με μικρό όμως αριθμό αντιοξειδωτικών.

Από τις μέχρι σήμερα μελέτες φαίνεται ότι τα φλαβονοειδή και η ρεσβερατρόλη μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοση-

μάτων. Τα φλαβονοειδή βρίσκονται σε αφθονία στο κόκκινο κρασί και στο πράσινο τσάι ενώ περιέχονται σε πολλά φρούτα και λαχανικά. Η ρεσβερατρόλη υπάρχει σε μεγάλη συγκέντρωση στο κόκκινο κρασί.

Τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών με βιταμίνη E είναι αντιφατικά. Ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα μιας μεγάλης μελέτης, κατά την οποία χορηγήθηκαν υψηλές δόσεις (400 ή 800 IU/ημέρα) σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο.

Όσον αφορά τα συνθετικά αντιοξειδωτικά, η καρδιοπροστατευτική δράση του υπολιπιδαιμικού φαρμάκου *probucol* φαίνεται να οφείλεται και στην ισχυρή αντιοξειδωτική του δράση.

Δεδομένου όμως ότι η πρόληψη της στεφανιαίας νόσου αφορά μακροχρόνια χορήγηση συμπληρωματικών φυσικών αντιοξειδωτικών ή συνθετικών ενώσεων, απαιτούνται προσεκτικές κλινικές δοκιμές με μεγάλο αριθμό ατόμων, ώστε να καθορισθεί το κατάλληλο αντιοξειδωτικό και η ασφαλής δοσολογία.

Επιπρόσθετα, κάποια άτομα παρουσιάζουν μεγαλύτερη τάση για οξειδωτική τροποποίηση της LDL και επομένως θα ωφεληθούν από μια θεραπεία με αντιοξειδωτικά. Για το λόγο αυτό, παράλληλα με τις έρευνες για την ανάπτυξη αποτελεσματικών αντιοξειδωτικών, γίνονται και μελέτες για τον προσδιορισμό αξιόπιστων δεικτών οξειδωτικού στρες στον οργανισμό.

ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΠΑΝΑΙΜΑΤΩΣΗ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΜΦΡΑΓΜΑ

Τα οξέα στεφανιαία σύνδρομα [οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου (ΟΕΜ), non-Q ΟΕΜ και ασταθής στηθάγχη] είναι η κύρια αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες. Επιπρόσθετα, απαιτούν άμεση νοσοκομειακή περίθαλψη και επιβαρύνουν καθοριστικά το ασφαλιστικό σύστημα των βιομηχανοποιημένων χωρών.

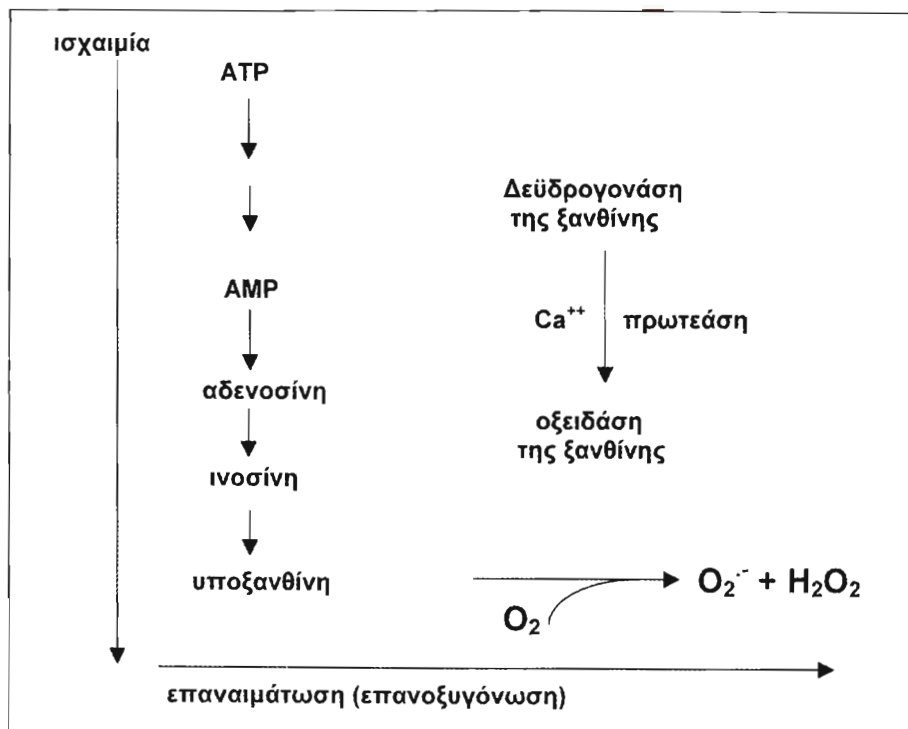
Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, αναμένεται σημαντική αύξηση της πρώιμης νοσηρότητας και θνησιμότητας που αποδίδονται στη στεφα-

νιαία νόσο στις επόμενες δύο δεκαετίες, λαμβάνοντας υπόψη την παρουσία ενός πληθυσμού που διαρκώς γερνά και την αύξηση των καρδιαγγειακών νοσημάτων στις υπό ανάπτυξη χώρες.

Τα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα αποτελούν πρωταρχικό στόχο στα πλαίσια της θεραπευτικής παρέμβασης στη στεφανιαία νόσο. Το σύνδρομο ισχαιμίας-επαναιμάτωσης συνιστά τον κοινό παθοφυσιολογικό μηχανισμό που ενέχεται στα οξέα ισχαιμικά σύνδρομα. Η θρομβόλυση, η αντιπηκτική και αντιαιμοπεταλιακή αγωγή καθώς και η διαδερμική ενδοαυλική στεφανιαία αγγειοπλαστική ή η χειρουργική επαναιμάτωση παρέχουν θεραπευτική λύση μόνο στο πρόβλημα της ισχαιμίας **χωρίς να παρέχουν προστασία από την απελευθέρωση ελευθέρων ριζών οξυγόνου κατά τη φάση της επαναιμάτωσης, η οποία ευθύνεται για επιπρόσθετη βλάβη του μυοκαρδίου.**

Πιστεύεται ότι οι βιοχημικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα στον ισχαιμικό καρδιακό ιστό κατά τη διάρκεια της υποξικής περιόδου προκαλούν τον έντονο σχηματισμό δραστικών μορφών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) κατά το στάδιο της χορήγησης οξυγόνου (Σχήμα 6). Για την ακρίβεια, η διακοπή της ροής του αίματος προς την καρδιά αναστέλλει τη διαχείριση του οξυγόνου από το μιτοχονδριακό σύστημα, έχει δηλαδή ως αποτέλεσμα τον περιορισμό παραγωγής της ενέργειας. Η ελάττωση της διατιθέμενης ενέργειας διευκολύνει την είσοδο στο κύτταρο ιόντων ασβεστίου με πολύ δυσμενείς επιπτώσεις στη λειτουργία του κυττάρου (αποσταθεροποίηση μεμβρανών, σχηματισμός παραγόντων φλεγμονής, όπως θρομβοξάνια, προσταγλαδίνες, λευκοτριένια). Επίσης, τα ιόντα ασβεστίου ενεργοποιούν μια πρωτεάση που μετατρέπει τη δεϋδρογονάση της ξανθίνης σε ξανθινοξειδάση. Η τελευταία, παρουσία της υποξανθίνης, που κάτω από τις προηγηθείσες συνθήκες ισχαιμίας έχει αυξηθεί, και παρουσία οξυγόνου, που εμφανίζεται κατά την επανοξυγόνωση, παράγει ρίζες υπεροξειδίου ($O_2^{\cdot-}$).

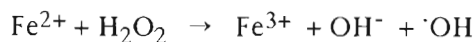
Σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ελευθέρων ριζών κατά την επαναιμάτωση παίζουν και οι διαταραχές στη λειτουργία των μιτοχονδρίων,



Σχίμα 6. Μηχανισμός παραγωγής ελευθέρων ριζών κατά την επαναιμάτωση

λόγω αλλοιώσεων της κυτοχρωμικής οξειδάσης, καθώς και τα πολυμορφοπύρηνα λευκοκύτταρα της κυκλοφορίας.

Επίσης, λόγω της κυτταρικής βλάβης από την ισχαιμία–επαναιμάτωση παρουσιάζεται απελευθέρωση ιόντων σιδήρου, ενώ ταυτόχρονα η μυοσφαιρίνη υπό την επίδραση του σχηματιζόμενου υπεροξειδίου του υδρογόνου διασπάται, αποικοδομούμενης της αίμης, οπότε και άλλα ποσά ιόντων σιδήρου ελευθερώνονται και συμβάλλουν στο σχηματισμό των τοξικών ριζών υδροξυλίου (αντίδραση Fenton).



Οι ελεύθερες ρίζες αντιδρούν με τα φωσφολιπίδια των κυτταρικών και μικροσωματικών μεμβρανών επηρεάζοντας την ανταλλαγή ιόντων,

διά μέσου αυτών και ιδιαίτερα τη μεταφορά κατιόντων όπως τα Na^+ , K^+ και Ca^{2+} . Αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών είναι:

- Η εμφάνιση αρρυθμιών και κοιλιακής μαρμαρυγής
- Διαταραχές στη συσπαστική λειτουργία του μυοκαρδίου
- Μη αντιστρεπτή καρδιακή βλάβη

Η έντονη παραγωγή ελευθέρων ριζών κατά την επαναιμάτωση έχει αποδειχθεί από μεγάλο αριθμό πειραμάτων. Επιπρόσθετα, είναι γνωστό ότι η θνησιμότητα στον πρώτο χρόνο μετά το έμφραγμα αγγίζει το 15%, λόγω δυσλειτουργίας της καρδιάς.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, η χορήγηση αντιοξειδωτικών ενώσεων αποτελεί μια ενδιαφέρουσα προσέγγιση στην αποκατάσταση της ομαλής λειτουργίας της καρδιάς μετά από έμφραγμα.

Η δισμουτάση του υπεροξειδίου, η καταλάση, η γλουταθειόνη, η τοκοφερόλη (βιταμίνη E) έχουν χρησιμοποιηθεί σε διάφορα ζωικά μοντέλα μυοκαρδιακής επαναιμάτωσης με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Η χορήγηση όμως αυτών των αντιοξειδωτικών δεν είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική σε κλινικές δοκιμές.

Οι ελεύθερες ρίζες παράγονται αμέσως μετά την επαναιμάτωση πιθανότατα στο ενδοκυττάριο περιβάλλον. Επομένως απαιτείται ικανή προστασία στο μυοκάρδιο μέσα στο μικρό διαθέσιμο χρονικό διάστημα. Η μειωμένη αποτελεσματικότητα της βιταμίνης E φαίνεται να οφείλεται στην αυξημένη λιποφιλικότητά της που εμποδίζει την ταχεία αλληλεπίδρασή της με την κυτταρική μεμβράνη στην περίπτωση του εμφράγματος.

Σήμερα η αντιοξειδωτική στρατηγική για την αντιμετώπιση των οξέων στεφανιαίων επεισοδίων περιλαμβάνει την ανάπτυξη ενώσεων μικρού μοριακού βάρους, οι οποίες θα αλληλεπιδρούν με τις κυτταρικές μεμβράνες και θα εισέρχονται στο κύτταρο, σαρώνοντας αποτελεσματικά τις ελεύθερες ρίζες.

Η έρευνα της **Ομάδας Φαρμακευτικής Χημείας του Ινστιτούτου Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας του Εθνικού Ιδρύματος**

Έρευνών στον τομέα αυτό επικεντρώνεται στο σχεδιασμό και τη σύνθεση νέων αντιοξειδωτικών με καρδιοπροστατευτική δράση.

Η μια κατηγορία περιλαμβάνει ενώσεις που εμπεριέχουν τη φαρμακοφόρο δομή της βιταμίνης E, καθώς και τα δομικά χαρακτηριστικά που είναι υπεύθυνα για τη δράση γνωστών αντιαρρυθμικών. Η καρδιοπροστατευτική δράση αυτών των ενώσεων κατά την επαναιμάτωση φαίνεται ότι οφείλεται και στην καλή αντιοξειδωτική τους δράση αλλά και στις αντιαρρυθμικές τους ιδιότητες. Τα πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα οδήγησαν σε Διεθνές Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας σε συνεργασία με την ελληνική φαρμακευτική βιομηχανία.

Μαρία Κουφάκη, Θεοδώρα Καλογεροπούλου, Αλέξανδρος Μακρυγιάννης
 "Νέες ενώσεις με συνδυασμένη αντιοξειδωτική και αντιαρρυθμική δράση"
 GR 1003725, 11-2001

Maria Koufaki, Theodora Calogeropoulou, Alexandros Makriyannis. Applicant: UNIPHARMA SA "Bifunctional agents possessing antioxidant and antiarrhythmic activity" WO 0204438, 1-2002

Η άλλη κατηγορία ενώσεων περιλαμβάνει σε ένα μόριο χαρακτηριστικά από δύο αντιοξειδωτικά με διαφορετικό τρόπο δράσης. Οι νέες ενώσεις έχουν δείξει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση (έως 600 φορές υψηλότερη από τη βιταμίνη E) ενώ πολλές από αυτές, σε μικρομοριακή συγκέντρωση, καταστέλλουν πλήρως τις αρρυθμίες επαναιμάτωσης σε απομονωμένες καρδιές αρουραίων. Η έρευνα αυτή έγινε στο πλαίσιο προγράμματος ΠΕΝΕΔ και οδήγησε σε μεταπτυχιακό δίπλωμα εξειδίκευσης. Μέρος των αποτελεσμάτων έχει δημοσιευθεί πρόσφατα.

Koufaki M., Calogeropoulou T., Detsi A., Roditis A., Kourounakis A., Papazafiri P., Tsiakitzis K., Gaitanaki C., Beis I., Kourounakis P. "Novel potent inhibitors of lipid peroxidation with protective effects against reperfusion arrhythmias." J. Med. Chem. 2001, 44, 4300

Φάρμακα από τη θάλασσα

Βασίλης Ρούσσης

*Αναπλ. Καθηγητής, Τμήμα Φαρμακευτικής, Τομέας Φαρμακογνωσίας
& Χημείας Φυσικών Προϊόντων, Πανεπιστημίου Αθηνών*

Από την αρχαιότητα ο άνθρωπος είχε αναγνωρίσει τη δυνατότητα των φυτικών αλλά και ζωικών οργανισμών να θεραπεύουν μεγάλο αριθμό ασθενειών. Εκατοντάδες βότανα και θεραπείες για ένα πλήθος ασθενειών ήταν ήδη καταγεγραμμένες στην Κίνα του 2000 π.Χ. Επόμενες συστηματικές καταγραφές "φαρμακευτικών υλικών" έρχονται από την αρχαία Αίγυπτο και την αρχαία Ελλάδα. Ο Ιπποκράτης, ο Θεόφραστος, ο Διοσκουρίδης και ο Γαληνός στήριζαν την ιατρική που ασκούσαν στα υλικά που έβρισκαν στην φύση και αυτά αργότερα αποτέλεσαν τη βάση της σύγχρονης Φαρμακευτικής επιστήμης.

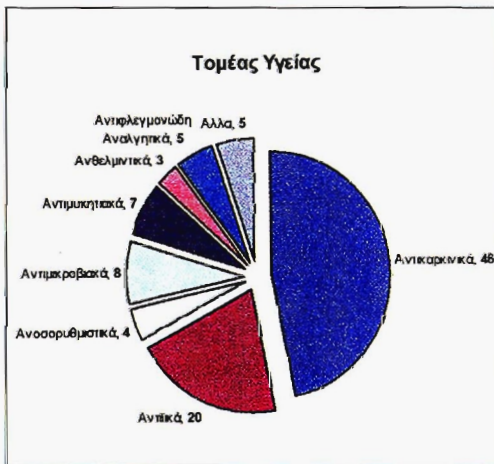
Σήμερα, το μεγαλύτερο ποσοστό των φαρμάκων και των φαρμακευτικών καλλυντικών που κυκλοφορούν στο εμπόριο χρησιμοποιεί ως δραστικά συστατικά ουσίες που είναι ή έχουν τις βάσεις τους στα φυσικά προϊόντα. Η ασπιρίνη, ένα από τα ευρύτερα χρησιμοποιούμενα παυσίπονα με κατανάλωση περίπου 25 εκατ. κιλά τον χρόνο, προήλθε από μικρή συνθετική τροποποίηση φυσικού προϊόντος που βρίσκεται στα φύλλα της ιτιάς. Ένα πλήθος από άλλα σύγχρονα φάρμακα με εντυπωσιακά θεραπευτικά αποτελέσματα, όπως η ρανιτιδίνη, η ερυθρομυκίνη, η κυκλοσπορίνη, η AZT και η ταξόλη, είναι επίσης αυτούσια φυσικά προϊόντα ή παράγωγά τους.

Παρά το γεγονός ότι το υδάτινο περιβάλλον καλύπτει περισσότερο από το 70% της συνολικής επιφάνειας του πλανήτη και φιλοξενεί το 95% των κύριων φύλλων του ζωικού βασιλείου, μόνο πρόσφατα άρχισε η συστηματική μελέτη των μεταβολιτών που παράγονται από τους θαλάσσιους οργανισμούς.

Είναι δύσκολο να πιστέψει κανείς όταν παρατηρεί τη μαγεία του βυθού μέσα από το γυαλί μιας μάσκας ότι οι πολύχρωμοι εύθραστοι και απροστάτευτοι οργανισμοί που ξαφνικά παίρνουν μορφή μπροστά του μπορεί να κρύβουν μέσα τους τις πιο τοξικές και επικίνδυνες για τον άνθρωπο ουσίες ή και το πλέον υποσχόμενο φάρμακο.

Το θαλάσσιο περιβάλλον συνδυάζει οργανισμούς και συνθήκες σοβαρά διαφοροποιημένες από τις αντίστοιχες του χερσαίου περιβάλλοντος, με αποτέλεσμα οι δευτερογενείς μεταβολίτες που απομονώνονται από αυτό να έχουν χημικούς σκελετούς ή δραστικές ομάδες σπάνιες ή άγνωστες στους χερσαίους οργανισμούς.

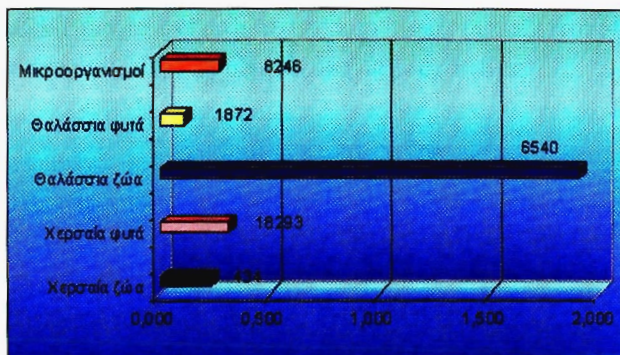
Τις τελευταίες τρεις δεκαετίες περισσότερα από 6.000 συστατικά έχουν απομονωθεί από θαλάσσιους οργανισμούς. Εκατοντάδες από αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί ως μόρια οδηγό για τη σύνθεση χημικών ενώσεων με θεραπευτικές ιδιότητες, ενώ άλλα αποτελούν αυτούσια συστατικά φαρμακευτικών σκευασμάτων ή είναι υποψήφια φάρμακα για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών, μια και βρίσκονται σε διάφορα στάδια κλινικών μελετών. Πολλοί μεταβολίτες, παρά την υψηλή τοξικότητα που μπορεί να επιδεικνύουν, έχουν χρησιμεύσει ως μοριακά εργαλεία για τη μελέτη βιοχημικών μηχανισμών του ανθρώπινου οργανισμού.



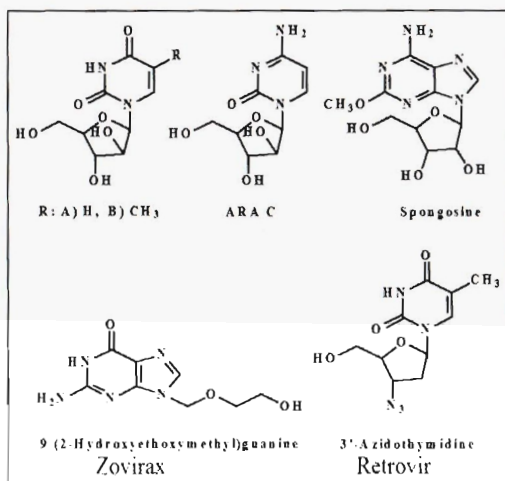
Οι εφαρμογές των θαλάσσιων μεταβολιτών εστιάζονται κυρίως στον τομέα της Υγείας, με την αντικαρκινική δράση να ξεχωρίζει σημαντικά στο φάσμα των βιολογικών δράσεων που επιδεικνύουν οι μεταβολίτες αυτοί.

Το μεγάλο ποσοστό των μεταβολιτών που παρουσιάζουν αντικαρκινική δράση είναι απόρροια της σημαντι-

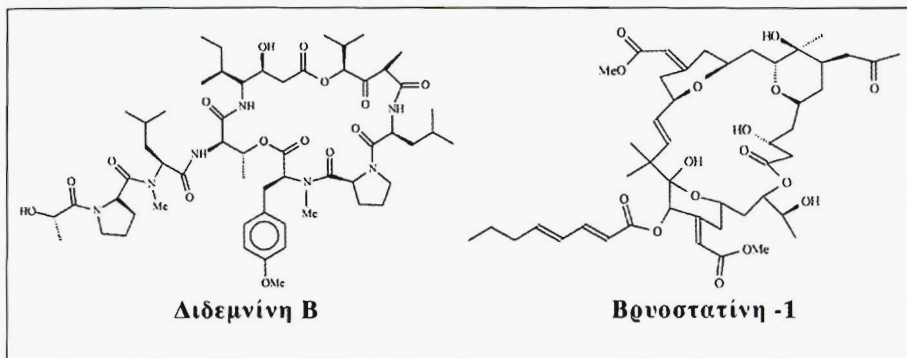
κής κυττοτοξικότητας που επιδεικνύουν τα εκχυλίσματα των θαλάσσιων οργανισμών σε σχέση με τα αντίστοιχα χερσαίων οργανισμών, σύμφωνα με στοιχεία που δημοσίευσε το NCI.



Από τους πρώτους βιοδραστικούς μεταβολίτες που απομονώθηκαν ήταν τα νουκλεοσιδικά παράγωγα σπογγουριδίνη [A] και σπογγοθυμιδίνη [B] από τους σπόγγους *Tethya crypta* και *Tedania digitata*, που με τη δράση τους στα καρκινικά κύτταρα αλλά και σε διάφορους ιούς ενθουσίασαν τους επιστήμονες. Από τα νουκλεοσιδικά αυτά προήλθαν τα συνθετικά προϊόντα ARA-A και ARA-C, που κυκλοφόρησαν ως σκευάσματα κατά διαφόρων ιώσεων και από μελέτες δομής-δράσης προήλθαν η 9-(2-υδροξυεθοξυμέθυλο)γουανίνη και η 3'-αζιδοθυμιδίνη που είναι τα δραστικά συστατικά των Acyclovir (Milavir, Virolex, Zovirax) και Zidovudin (Retrovir, Apovir, Zidovir).



Από τους πρόσφατα απομονωμένους βιοδραστικούς μεταβολίτες, αντιπροσωπευτικά αναφέρονται μόνο η σειρά των δεσπεπτιδίων διδεδμινών από το ασκίδιο *Trididemnum solidum* και των μακρολιδίων βρουστατινών από το βρυόζωο *Bugula neritina*, που βρίσκονται στο δεύτερο στάδιο των κλινικών μελετών ως αντικαρκινικά και αντιλευχαιμικά φάρμακα αντίστοιχα.

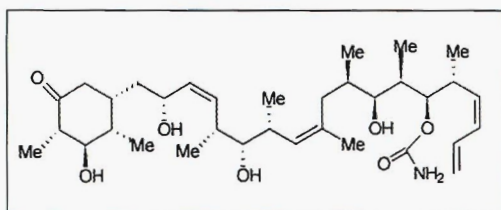


Το σημαντικότερο πρόβλημα στην εκμετάλλευση των θαλάσσιων μεταβολιτών είναι η εξασφάλιση επαρκών ποσοτήτων των βιοδραστικών παραγόντων, καθώς η καλλιέργεια της πλειονότητας των θαλάσσιων οργανισμών είναι δύσκολο να επιτευχθεί.



Στην περίπτωση του βρουόζωου *Bugula peritina* έχει αναπτυχθεί η σχετική τεχνολογία και υπολογίζεται ότι η αναμενόμενη ζήτηση των μεταβολιτών μπορεί να καλυφθεί με χαμηλό σχετικό κόστος.

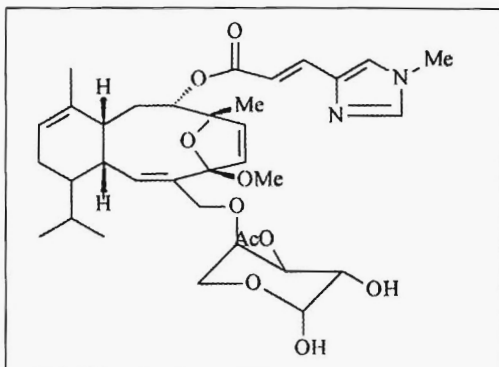
Ένα ακόμη σημαντικότερο μήνυμα αισιοδοξίας για τη θεραπεία του καρκίνου ήρθε πρόσφατα από το θαλάσσιο περιβάλλον, καθώς ανακαλύφθηκε το δισκοδερμαλίδιο, μεταβολίτης του σπόγγου *Discodermia*



dissoluta. Το δισκοδερμαλίδιο δρα με τον ίδιο μηχανισμό δράσης που δρα και η ταξόλη, έχει τα ίδια εντυπωσιακά επίπεδα δράσης κατά του καρκίνου του μαστού και του καρ-

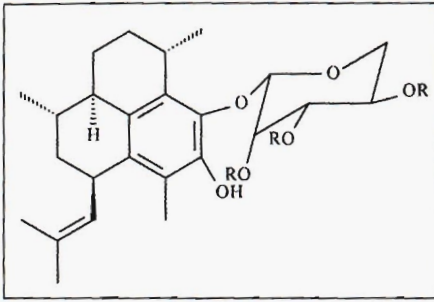
κίνου του πνεύμονα αλλά είναι εντυπωσιακό ότι παρουσιάζεται 80 φορές πιο δραστική από την ταξόλη στη θεραπεία της λευχαιμίας.

Η ελευθεροβίνη είναι από τους πλέον πρόσφατους βιοδραστικούς μεταβολίτες θαλάσσιας προέλευσης που απομονώθηκε από τα σπάνια μαλακά κοράλλια του γένους *Eleutherobia*. Η εντυπωσιακή αντικαρκινική δραστηριότητα, ο σπάνιος μηχανισμός δράσης που είναι όμοιος με αυτόν της ταξόλης (που διακόπτει την αποδιοργάνωση των κυτταρικών μικροσωληνίσκων καθιστώντας αδύνατη την κυτταρική διαίρεση) αλλά και η ευκολία παρασκευής της ελευθεροβίνης την ανέδειξαν ως το πλέον ενδιαφέρον μόριο των τελευταίων χρόνων και το πιο ελπιδοφόρο στη θεραπεία του καρκίνου.



Ένας θαλάσσιος οργανισμός που παρουσιάζει επίσης ιδιαίτερο φαρμακολογικό ενδιαφέρον είναι το μαλακό κοράλλι της Καραϊβικής *Pseudopterogorgia elizabethae*. Από τον οργανισμό αυτό, που ανήκει στην τάξη των οκτοκοραλλίων, απομονώθηκαν εννέα νέοι διτερπενικοί γλυκοζίτες. Η φαρμακολογική αξιολόγηση των μεταβολιτών αυτών έδειξε ότι έχουν πολύ σημαντική αντιφλεγμονώδη δράση συνδυαζόμενη με μηδενική σχεδόν τοξικότητα (Pseudopterodin E, LD 50 >300mg/Kg). Οι μεταβολίτες

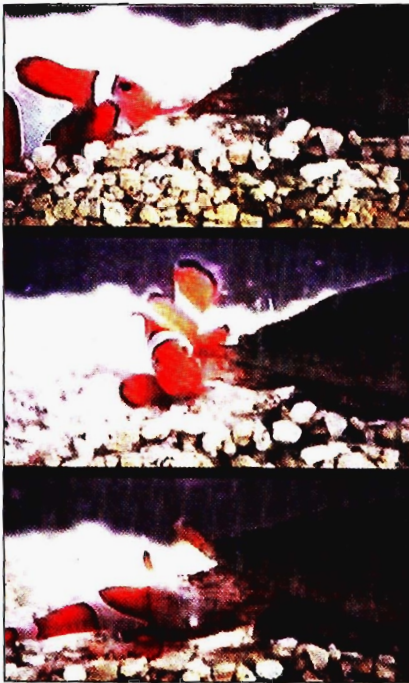




αυτοί επιδρούν ανταγωνιστικά στις λιποξυγενάσες ή άλλα ένζυμα πολύ νωρίς στην αλληλουχία του αραχιδονικού οξέος. Ο μηχανισμός με τον οποίο οι μεταβολίτες αυτοί σταματούν τη σύνθεση των λευκοτριενίων παρατηρείται για πρώτη φορά. Ένας από αυτούς

τους μεταβολίτες βρίσκεται στο στάδιο της αξιοποίησης, από μεγάλη αμερικάνικη φαρμακευτική εταιρεία ως φάρμακο για τη θεραπεία δύσκολων δερματικών παθήσεων.

Παρά το γεγονός ότι οι τοξίνες σπάνια μπορεί να έχουν θεραπευτικές εφαρμογές, η έρευνα απέδειξε ότι ακόμη και τα χημικά "όπλα" των οργανισμών με την εντυπωσιακή δομική ποικιλία που παρουσιάζουν μπορούν να οδηγήσουν στην ανακάλυψη νέων φαρμάκων.

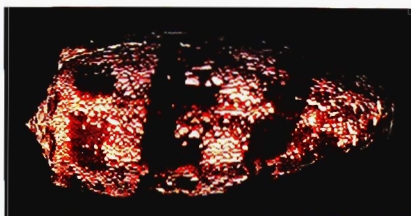


Από το δηλητήριο που χρησιμοποιούν τα γαστερόποδα του γένους *Conus* για να ακινητοποιήσουν τη λεία τους απομονώθηκαν πεπτίδια των 12 έως 30 αμινοξέων με αρκετά μεγάλο αριθμό δισουλφιδικών δεσμών, τα οποία δρουν αποκλείοντας τις νευρικές συνάψεις και διακρίνονται στις:

- ▶ α-κωνοτοξίνες που δρουν επί των νικοτινικών υποδοχέων
- ▶ δ-κωνοτοξίνες που δρουν επί των διαύλων Na⁺
- ▶ κ-κωνοτοξίνες που δρουν επί των διαύλων K⁺

▷ ω-κωνοτοξίνες που δρουν επί των διαύλων Ca^{2+}

Από αυτές ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι ω-κωνοτοξίνες, που αποτελούν το δραστικό συστατικό του παρασκευάσματος SNX-

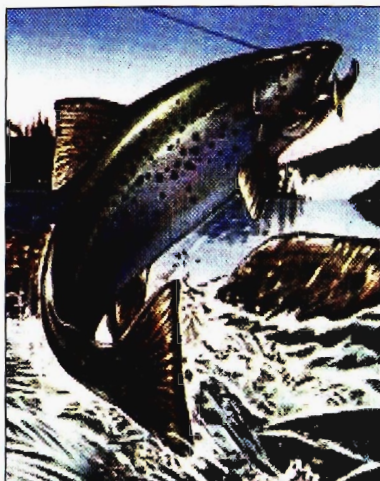


111, το οποίο έχει εγκριθεί από το FDA ως ισχυρό παυσίπονο. Το SNX-111 είναι πιο ισχυρό από τα οποιοειδή και δεν προκαλεί όπως αυτά αναπνευστική καταστολή. Έχει επίσης ευεργετική δράση και σε πόνους που προέρχονται από το ίδιο το νευρικό σύστημα και όχι από βλάβες άλλων ιστών. Ασθενείς που το χρησιμοποίησαν δεν εμφάνισαν ανθεκτικότητα ακόμη και μετά από ένα χρόνο θεραπείας.

Σημαντικό πρόβλημα υγείας αποτελεί και η οστεοπόρωση, ασθένεια που πλήττει πολύ συχνά άτομα μεγάλης ηλικίας και ιδίως γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Από στατιστικά στοιχεία της Αμερικάνικης Εταιρείας Οστεοπόρωσης προκύπτει ότι 25.000.000 αμερικανοί πάσχουν από οστεοπόρωση (90% γυναίκες) με όλα τα δυσάρεστα επακόλουθα. Η οικονομική επιβάρυνση του κράτους είναι της τάξης των δισεκατομμυρίων δολαρίων κάθε χρόνο.

Εάν τα οιστρογόνα, που εφαρμόζονται ως θεραπεία στις περισσότερες περιπτώσεις, δεν είναι ανεκτά τότε είναι απαραίτητη η χορήγηση της ορμόνης καλσιτονίνης, ορμόνη του ίδιου του οργανισμού που ρυθμίζει τα επίπεδα ασβεστίου εμποδίζοντας παράλληλα την απώλεια οστικής μάζας. Ευτυχώς την ορμόνη αυτή δεν βιοσυνθέτει μόνον ο άνθρωπος. Ο σολομός είναι από τις σημαντικότερες πηγές παραλαβής καλσιτονίνης και μάλιστα απομονώνεται από το σώμα του σε υψηλές αποδόσεις. Ήδη κυκλοφορούν πολλά θεραπευτικά σκευάσματα, κυρίως ενέσιμα, που περιέχουν καλσιτονίνη σολομού, όπως το Calcimar κ.ά.

Η καλσιτονίνη του σολομού παρουσιάζει στην αλληλουχία των αμινοξέων της πολύ μικρές διαφορές από εκείνη του ανθρώπου και εμφανίζεται κατά 20 περίπου φορές δραστικότερη. Μειονέκτημα αποτελεί η



εμφάνιση σε ορισμένες περιπτώσεις αλλεργικών φαινομένων.

▶ Calcitonin (ανθρώπινη) MB: 3417
 $C_{145}H_{240}N_{44}O_{48}S_2$

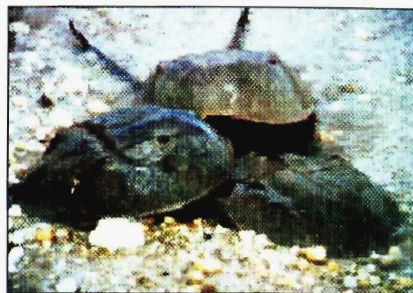
▶ Calcitonin (σολομού) MB: 3431
 $C_{145}H_{240}N_{44}O_{48}S_2$

Εκτός από το πλήθος των βιοδραστικών μεταβολιτών που βιοσυνθέτουν τα κοράλλια, ακόμη και ο σκληρός σκελετός τους έχει ιδιαίτερη αξία για την ανθρώπινη υγεία. Ο σκελετός των κοραλλιών αποτελείται κατά κύριο λόγο από υδροξυαπατίτη, που είναι άλας του ασβεστίου και η πορώδης δομή του μοιάζει πολύ με τη δομή των ανθρώπινων οστών. Έτσι, τα αιμοφόρα αγγεία και οι μυϊκές ίνες αναπτύσσονται ανεμπόδιστα, με αποτέλεσμα ο υδροξυαπατίτης των κοραλλιών να αποτελεί ιδανικό υλικό σε περιπτώσεις μεταμόσχευσης οστών. Υπάρχουν αρκετά παρασκευάσματα εγκεκριμένα από το FDA γι' αυτόν το λόγο αλλά και για μοσχεύματα στην οδοντιατρική.

Όλα τα φαρμακευτικά παρασκευάσματα αλλά και οι συσκευές που εισέρχονται στον ανθρώπινο οργανισμό, –όπως σύριγγες, καθετήρες, βηματοδότες– δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν εάν πρώτα δεν ελεγχθούν για την παρουσία ενδοτοξινών. Οι ενδοτοξίνες είναι προϊόντα αποσύνθεσης -Gram βακτηρίων και η παρουσία τους εκτός του ότι υποδηλώνει την παρουσία τέτοιων παθογόνων μικροοργανισμών μπορεί να προκαλέσει εμπύρετες καταστάσεις, φλεγμονές, ακόμη και θάνατο.

Οι συνήθεις έλεγχοι με πειραματόζωα είναι συνήθως πολυδάπανοι και χρονοβόροι.

Στο αίμα όμως ενός περιέργου “καβουριού”, του *Limulus polyphemus*, αρχαιότερου των δεινοσαύρων, εντοπίστηκε συστατικό πρωτεϊνικής φύσης που σε πολύ σύντομο χρονικό διάστημα προκαλεί πήξη του αίματος όταν έρθει σε επαφή με ενδοτοξίνες. Έτσι, η διαπίστωση επιμόλυνσης φαρμακευτικών σκευασμάτων ή θεραπευτικών συσκευών είναι πλέον εύκολη υπόθεση. Η εκχύλιση και



παραλαβή, η λυοφιλοποίηση, τυποποίηση και η εμπορεία της συγκεκριμένης πρωτεΐνης αποτελεί σήμερα βιομηχανία πολλών εκατομμυρίων δολαρίων στις ΗΠΑ (LAL -Limulus Amoebocyte Lysate Test).



Σημαντικές πληροφορίες για τον εντοπισμό των βιοδραστικών ουσιών παρέχει η χημική οικολογία ή οικολογική βιοχημεία που διερευνά τη σημασία των δευτερογενών προϊόντων μεταβολισμού στη συμπεριφορά και τις σχέσεις των οργανισμών. Εξ ορισμού ο νέος αυτός διεπιστημονικός τομέας τροφοδοτείται αλλά και τροφοδοτεί με δεδομένα ένα αριθμό επιστημονικών κατευθύνσεων που περιλαμβάνουν τη χημεία φυσικών προϊόντων, τη βιοχημεία και τις μελέτες μηχανισμού δράσης των δευτερογενών μεταβολιτών, τη συνθετική οργανική χημεία και τους

κλάδους της Βιολογίας που ασχολούνται με μελέτες συμπεριφοράς, εξελικτικές αντιδράσεις στα χημικά σήματα και οικολογικές συνέπειες.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η συντριπτική πλειοψηφία των μορίων που προέρχονται από φυτικούς και ζωικούς οργανισμούς δεν είναι προϊόντα ατυχούς διαδικασίας ή τελικής απόρριψης, αλλά συντέθηκαν από τους οργανισμούς με σοβαρό ενεργειακό κόστος για να ικανοποιήσουν συγκεκριμένες, εξειδικευμένες ανάγκες. Οι σοβαρότεροι οικολογικοί ρόλοι που διαδραματίζουν τα φυσικά προϊόντα για τους οργανισμούς που τα συνθέτουν είναι: χημική επικοινωνία, προσανατολισμός της νυμφικής εγκατάστασης, ορμονικές ρυθμίσεις, εδαφικός ανταγωνισμός και τέλος χημική προστασία από τα αρπακτικά, τα φυτοφάγα και τους παθογόνους μικροοργανισμούς. Πολλοί οργανισμοί οι οποίοι έχουν τη δυνατότητα μηχανικής προστασίας, όπως οι αχινοί και τα δίθυρα, ή την ικανότητα κάλυψης, όπως τα κεφαλόποδα, έχει αποδειχθεί ότι διαθέτουν επιπλέον σημαντικές βιοδραστικές ουσίες για να εξασφαλίσουν την επιβίωσή τους.



Η ραγδαία εξέλιξη της θαλάσσιας χημικής οικολογίας οδήγησε στην απομόνωση πλήθους βιοδραστικών μορίων με ευρύ φάσμα ιδιοτήτων που είναι υποψήφια για θεραπευτικές χρήσεις.

Συμπερασματικά, με βάση τα σύγχρονα επιτεύγματα της Χημείας θαλάσσιων φυσικών προϊόντων αλλά και της Φαρμακολογίας, είναι πλέον εμφανές ότι η θάλασσα και οι θαλάσσιοι οργανισμοί εκτός από την ατέλειωτη ομορφιά και αρμονία σχημάτων και χρωμάτων κρύβουν μέσα τους τη μαγεία και το δυναμικό ενός ανεξερεύνητου θησαυρού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Avila, C. 1995. Natural products of opisthobranch molluscs: A biological review. *Oceanogr and Mar Biol Ann Rev* 33: 487-559.
- Barthand R.H., R.E. Broshears. "The invertebrate world", CBS College Publishing, New York, (1982)
- Borowitzka MA Microalgae as sources of pharmaceuticals and other biologically active compounds *J. Appl. Phycol.* 7 3-15 1995
- Cardellina J., Marine natural products as leads to new pharmaceutical and agrochemical agents, *Tertrahedron*, 365, 1986.
- Cartu BK: Marine natural products as a source of novel pharmacological agents. *Curr Opin Biotechnol* 1993, 4: 275-279
- Castro, P., Huber, M. E., Κούκουρας Θ., Βουλτσιάδου Ε., Θαλάσσια Βιολογία, Univ St. Press, Θεσσαλονίκη 1999.
- Faulkner J., Review of the published Marine metabolites, *Nat. Prod. Rep.*, 17, 7, 2000.
- Fautin D. G., "Biomedical Importance of Marine Organisms", California Academy of Sciences, San Francisco, (1988) Marine Natural Products Chemistry, *Chemical Reviews*, 93, (1993)
- Gunnar S., Κορδοπάτης Π., Φαρμακευτικά Προϊόντα Φυσικής Προέλευσης, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 1996
- Hall S. and G. Strichartz, *Marine Toxins*, ACS, 1990.
- Hand C., Uhlig KR. *Biol. Bull. Mar. Biol. Lab. Woods Hole*, **182**, 169 (1992).
- Harvey A., Strategies for discovering drugs from Previously unexplored natural products, *DDT*, 5, 294, 2000
- Kaul, P.N., Daftari, P. Anti-inflammatory activity of algae *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **26**, 117, (1986)
- Lembi C. and J.R. Waaland, *Algae and Human affairs*, Cambridge University Press, 1990

κλάδους της Βιολογίας που ασχολούνται με μελέτες συμπεριφοράς, εξελικτικές αντιδράσεις στα χημικά σήματα και οικολογικές συνέπειες.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η συντριπτική πλειοψηφία των μορίων που προέρχονται από φυτικούς και ζωικούς οργανισμούς δεν είναι προϊόντα ατυχούς διαδικασίας ή τελικής απόρριψης, αλλά συντέθηκαν από τους οργανισμούς με σοβαρό ενεργειακό κόστος για να ικανοποιήσουν συγκεκριμένες, εξειδικευμένες ανάγκες. Οι σοβαρότεροι οικολογικοί ρόλοι που διαδραματίζουν τα φυσικά προϊόντα για τους οργανισμούς που τα συνθέτουν είναι: χημική επικοινωνία, προσανατολισμός της νυμφικής εγκατάστασης, ορμονικές ρυθμίσεις, εδαφικός ανταγωνισμός και τέλος χημική προστασία από τα αρπακτικά, τα φυτοφάγα και τους παθογόνους μικροοργανισμούς. Πολλοί οργανισμοί οι οποίοι έχουν τη δυνατότητα μηχανικής προστασίας, όπως οι αχινοί και τα δίθυρα, ή την ικανότητα κάλυψης, όπως τα κεφαλόποδα, έχει αποδειχθεί ότι διαθέτουν επιπλέον σημαντικές βιοδραστικές ουσίες για να εξασφαλίσουν την επιβίωσή τους.



Η ραγδαία εξέλιξη της θαλάσσιας χημικής οικολογίας οδήγησε στην απομόνωση πλήθους βιοδραστικών μορίων με ευρύ φάσμα ιδιοτήτων που είναι υποψήφια για θεραπευτικές χρήσεις.

Συμπερασματικά, με βάση τα σύγχρονα επιτεύγματα της Χημείας θαλάσσιων φυσικών προϊόντων αλλά και της Φαρμακολογίας, είναι πλέον εμφανές ότι η θάλασσα και οι θαλάσσιοι οργανισμοί εκτός από την ατέλειωτη ομορφιά και αρμονία σχημάτων και χρωμάτων κρύβουν μέσα τους τη μαγεία και το δυναμικό ενός ανεξερεύνητου θησαυρού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Avila, C. 1995. Natural products of opisthobranch molluscs: A biological review. *Oceanogr and Mar Biol Ann Rev* 33: 487-559.
- Barthand R.H., R.E. Broshears. "The invertabrate world", CBS College Publishing, New York, (1982)
- Borowitzka MA Microalgae as sources of pharmaceuticals and other biologically active compounds *J. Appl. Phycol.* 7 3-15 1995
- Cardellina J., Marine natural products as leads to new pharmaceutical and agrochemical agents, *Tertrahedron*, 365, 1986.
- Carti BK: Marine natural products as a source of novel pharmacological agents. *Curr Opin Biotechnol* 1993, 4: 275–279
- Castro, P., Huber, M. E., Κούκουρας Θ., ΒουλτσιάδουΕ., *Θαλάσσια Βιολογία*, Univ St. Press, Θεσσαλονίκη 1999.
- Faulkner J., Review of the published Marine metabolites, *Nat. Prod. Rep.*, 17, 7, 2000.
- Fautin D. G., "Biomedical Importance of Marine Organisms", California Academy of Sciences, San Francisco, (1988)*Marine Natural Products Chemistry, Chemical Reviews*, 93, (1993)
- Gunnar S., Κορδοπάτης Π., *Φαρμακευτικά Προϊόντα Φυσιικής Προέλευσης*, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 1996
- Hall S.and G. Strichartz, *Marine Toxins*, ACS, 1990.
- Hand C., Uhliger KR. *Biol. Bull. Mar. Biol. Lab. Woods Hole*, **182**, 169 (1992).
- Harvey A., Strategies for discovering drugs from Previously unexplored natural products, *DDT*, 5, 294, 2000
- Kaul, P.N., Daftari, P. Anti-inflammatory activity of algae *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **26**, 117, (1986)
- Lembi C. and J.R. Waaland, *Algae and Human affairs*, Cambridge University Press, 1990

- Munro M.H.G., R.T. Luibrand and J.W. Blunt, "The search for Antiviral and Anticancer Compounds from Marine Organisms", in *Bioorganic Marine J. Chemistry 1*, Springer-Verlag, Berlin, (1987)
- Paya, M., Blasco, R., Boisset, F., Rios, J. L., Alcaraz, M.J. Anti-inflammatory screening of some Mediterranean marine species *Planta Med.* **56**, 660, (1990)
- Pietra F Secondary metabolites from marine microorganisms bacteria, protozoa, algae and fungi - achievements and prospects *Nat. Prod. Rep.* **14** 453-464, 1997.
- Reisch M. S., Natural products, *Chemical and Engineering News*, Mar 20, 15, 2000.
- Rosie Mestel, Drugs from the Sea, *DISCOVER* Vol. 20 No. 3 (March 1999)
- Rouhi A. M., Supply Issues Complicate Trek of Chemicals from Sea to Market. *Chemical and Engineering News*, 42 (1995)
- Rouhi A. M., Supply Issues Complicate Trek of Chemicals from Sea to Market. *Chemical and Engineering News*, 42 (1995)
- Shimizu Y: Microalgal metabolites. *Chem Rev* 1993, 93: 1685–1698.
- Thayer A.M., Biopharmaceuticals go global. *Chemical and Engineering News*, Aug18, 14, 1997.
- Thayer A.M., Pharmaceuticals: Redesigning R&D. *Chemical and Engineering News*, Feb23, 25, 1998.
- Tringali C., Bioactive metabolites from marine algae: Resent results, *Current Organic Chemistry*, **1**, 375, 1997. E. Ragelis, *Seafood Toxins*, ACS, 1984.
- Volkman J., Australian research on marine natural products: Chemistry, bioactivity and ecology, *Mar Freshwater Res* **50**, 761, 1999.

Πεπτίδια και θεραπευτική: μια νέα γενιά φαρμάκων

Πάυλος Κορδοπάτης

*Πρόεδρος του Τμήματος Φαρμακευτικής,
Πανεπιστήμιο Πατρών*

Η ΔΙΑΔΡΟΜΗ

Το ευρύτερο φάσμα εφαρμογών των πεπτιδίων/πρωτεϊνών το οποίο παρατηρείται σήμερα οφείλεται κατά μεγάλο μέρος στα επιτεύγματα της Χημείας στον τομέα της συνθετικής παρασκευής πεπτιδίων, ο οποίος αποτελεί αναπόσπαστο τμήμα της βιοϊατρικής και φαρμακοχημικής έρευνας. Το όραμα, η ιδέα της συνθετικής παρασκευής πρωτεϊνών γεννήθηκε στις αρχές του 20ου αιώνα, όταν άρχισε να διαφαίνεται η τεράστια σημασία των ενώσεων αυτών στη δομή και τη λειτουργία των ζωντανών οργανισμών.

Η ερευνητική προσπάθεια αρχίζει ουσιαστικά το 1902 με τις πρωτοποριακές εργασίες των Fischer και Curtius, οι οποίοι θεμελίωσαν τον κλάδο της πεπτιδικής χημείας και παρέδωσαν στους διαδόχους τους πολύτιμες πληροφορίες για τη σύνταξη και τη στερεοχημική διάταξη των περισσοτέρων φυσικών α-αμινοξέων και τη δομή των πρωτεϊνών. Επιπλέον, με την εφαρμογή των μεθόδων των χλωριδίων και των αζιδίων, συνέθεσαν πεπτίδια τα οποία περιείχαν μέχρι και 19 απλά αμινοξέα. Στον Emil Fischer οφείλεται η συστηματική “επίθεση” σε ένα πεδίο φυσικών προϊόντων το οποίο ουδέποτε μέχρι τότε είχε προσελκύσει το ενδιαφέρον της Χημείας. Τα 100 χρόνια από την ιστορική αυτή επιστημονική συμβολή εορτάζονται φέτος σε ειδική εκδήλωση που πραγματοποιείται στο πλαίσιο του Ευρωπαϊκού Πεπτιδικού Συμποσίου (Σορέντο, Ιταλία, Σεπτέμβριος 2002).

Σταθμό για την πεπτιδική χημεία αποτελεί η εισαγωγή, από τους Bergmann και Ζέρβα (1932), της καρβοβενζοξυομάδος η οποία άνοιξε

το δρόμο στη χρησιμοποίηση αμινοξέων με δραστικές πλευρικές ομάδες και συνετέλεσε στη διερεύνηση της “ειδικεύσεως” των πρωτεολυτικών ενζύμων, ενώ βρίσκει ακόμη και σήμερα μεγάλη εφαρμογή ως προστατευτική ομάδα της α-αμινομάδος των αμινοξέων. Στον Καθηγητή και Ακαδημαϊκό Λεωνίδα Ζέρβα (Φωτ. 1)* οφείλεται η δημιουργία της “Ελληνικής Σχολής Πεπτιδίων” και, κατά κύριο λόγο, η ερευνητική παράδοση η οποία χαρακτηρίζει έκτοτε στη χώρα μας τον τομέα των βιοδραστικών αυτών ενώσεων.

Η περίοδος μεταξύ των ετών 1944 και 1954 χαρακτηρίζεται από την ανακάλυψη αναλυτικών μεθόδων και τη διαμόρφωση νέων εργαστηριακών τεχνικών απομόνωσης και καθαρισμού πολύπλοκων ενώσεων. Το γεγονός αυτό είχε ως αποτέλεσμα τον προσδιορισμό της δομής και την επιβεβαίωση της πεπτιδικής φύσεως της πρωτοταγούς συντάξεως των πρωτεϊνών. Πράγματι, η εισαγωγή των μεθόδων χρωματογραφίας επί χάρτου και λεπτής στοιβάδος, της παρασκευαστικής χρωματογραφίας στήλης, της ηλεκτροφορήσεως, ο προσδιορισμός της δομής της ωκυτο-



Φωτ. 1 Λεωνίδας Ζέρβας, 1974.



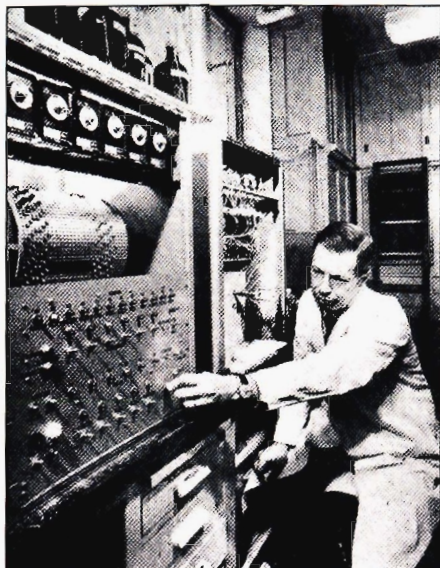
Φωτ. 2 Vincent du Vigneaud, 1956.

* Ο Λ. Ζ. διετέλεσε επι σειρά ετών Πρόεδρος του ΕΙΕ.

κίνης από τον V. du Vigneaud και της ινσουλίνης από τον Sanger, ανανέωσαν το ενδιαφέρον για την πεπτιδική σύνθεση.

Μέγα επίτευγμα της περιόδου αυτής θεωρείται η συνθετική παρασκευή της ωκυτοκίνης από τον V. du Vigneaud (Φωτ. 2) και τους συνεργάτες του (1953), η οποία αποτελεί την πρώτη βιοδραστική ένωση που συντέθηκε με κλασικές μεθόδους της πεπτιδικής χημείας. Το επίτευγμα αυτό είχε ως συνέπεια την απονομή του βραβείου Νόμπελ στον V. du Vigneaud το έτος 1955. Ακολούθως, η σύνθεση της βασοπρεσίνης και μεγάλου αριθμού ανάλογων ενώσεων των ορμονών του οπίσθιου λοβού της υπόφυσης έδωσε σημαντικές πληροφορίες και διευκόλυνε τη διερεύνηση και την κατανόηση των σχέσεων μεταξύ χημικής δομής και βιολογικής δραστηριότητας. Η ωκυτοκίνη εμφανίζει ωκυτόκιο δράση και χρησιμοποιείται για τη διευκόλυνση του τοκετού, ενώ η βασοπρεσίνη ρυθμίζει την πίεση του αίματος και εμφανίζει αντιδιουρητική δράση. Αμφότερες οι ορμόνες αποτελούν ρυθμιστικούς παράγοντες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι παραπάνω πληροφορίες και η φασματοσκοπία NMR επέτρεψαν στον R. Walter να προτείνει αργότερα (1977) την ενεργή διαμόρφωση των μορίων της ωκυτοκίνης και βασοπρεσίνης, κατά την προσέγγισή τους στο βιολογικό υποδοχέα. Το ερευνητικό αυτό έργο αποτέλεσε το αντικείμενο σειράς δημοσιεύσεων, σε ορισμένες από τις οποίες είχαν την τιμή να συμμετάσχω.

Την επιτυχία του V. du Vigneaud ακολούθησε η προσπάθεια των ερευνητών για τη σύνθεση βιοδραστικών πεπτιδίων και αναλόγων αυτών, με απώτερο στόχο την κατανόηση του ρόλου των αμινοξέων της πεπτιδικής αλυσίδας και τον προσδιορισμό των σχέσεων δομής-δράσεως (Structure-Activity Relationships, SAR). Είχαν προηγηθεί βεβαίως η απομόνωση της ένωσης από φυσικές πηγές, ο προσδιορισμός της πρωτοταγούς δομής, η μελέτη της βιολογικής δραστηριότητας και η συνθετική παρασκευή σε επαρκείς ποσότητες. Τα πεπτίδια τα οποία προσέλκυσαν αρχικά το ενδιαφέρον ήταν μικρού μοριακού βάρους (9-11 αμινοξέα) και ανήκαν στην κατηγορία των κινινών. Οι τελευταίες είναι ορμόνες των ιστών πεπτιδικής φύσεως και προέρχονται από ανενεργές



Φωτ. 3 Ο V. Merrifield με τον πρωτότυπο συνθέτη πεπτιδίων το 1969 (αναπαραγωγή από τη βιβλιογραφική αναφορά 1).

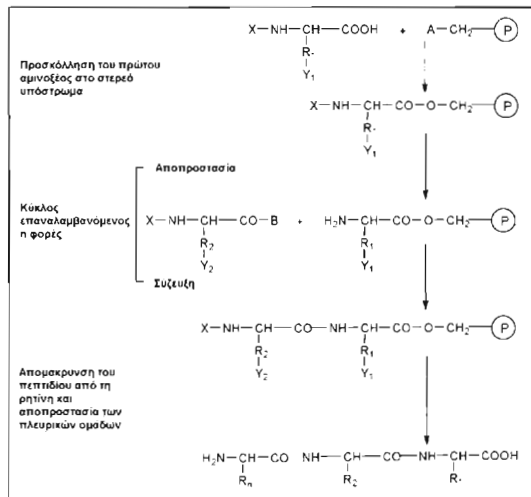
ουσίες του πλάσματος. Στις κινίνες ανήκουν η αγγειοτενσίνη II, η βραδυκινίνη, η καλλιδίνη, οι ορμόνες του γαστρεντερικού συστήματος (γαστρίνη, σεκρετίνη) και οι ταχυκινίνες (ουσία P, ελεδοΐσίνη, φυσαλεμίνη, κα). Τα πεπτίδια αυτά διακρίνονται κυρίως για τις υπερτασικές ή υποτασικές τους ιδιότητες και αποτελούν αντικείμενο μελέτης σε ευρεία κλίμακα.

Το έτος 1963 συνετέθη η αποτελούμενη από 39 αμινοξέα κορτικοτροπίνη χοίρου (Schwyzer και Sieber), η δομή της οποίας ήταν ήδη γνωστή από το 1961, ενώ το 1967 ο Bodanszky και οι συνεργά-

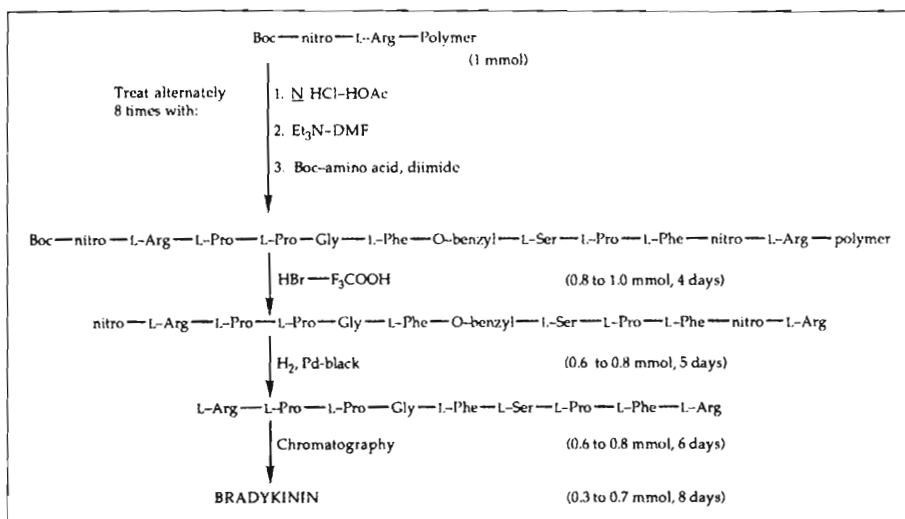
τες του δημοσίευσαν τη σύνθεση του 27-πεπτιδίου σεκρετίνη. Επίτευγμα της περιόδου αυτής αποτέλεσε επίσης η συνθετική παρασκευή της ινσουλίνης από τους Κατσόγιαννη (1964), Zahn (1965) και Kung (1965), οι οποίοι εργάζονταν ανεξάρτητα στις Ηνωμένες Πολιτείες, τη Γερμανία και την Κίνα. Οι δύσκολες αυτές συνθέσεις, μνημειώδεις για την εποχή τους, ώθησαν την τότε τεχνολογία στα ακρότατα όριά της και εισήγαγαν την πεπτιδική σύνθεση στο χώρο των θεραπευτικών εφαρμογών. Επιπλέον, όλες οι προηγούμενες συνθετικές παρασκευές πραγματοποιήθηκαν με εφαρμογή της κλασικής μεθοδολογίας σύνθεσης σε διάλυμα, η οποία απαιτεί καθαρισμό και χαρακτηρισμό των πεπτιδίων-προϊόντων των ενδιάμεσων σταδίων. Η μεθοδολογία αυτή, μολονότι είναι χρονοβόρα, πολύπλοκη και απαιτεί ειδική συνθετική εμπειρία, χρησιμοποιείται και σήμερα στη φαρμακευτική βιομηχανία για την παραγωγή σε μεγάλες ποσότητες (της τάξης των δεκάδων Kg) ορισμένων βιοδραστικών πεπτιδίων.

Το 1963 η πεπτιδική σύνθεση έλαβε νέα τροπή και ώθηση. Η εισαγωγή της μεθόδου πεπτιδικής σύνθεσης επί στερεάς φάσης (solid phase peptide synthesis) από τον Merrifield (Φωτ. 3) τροποποίησε ριζικά την ισχύουσα τάξη πραγμάτων. Η μεθοδολογία αυτή στηρίζεται στην εμπειρία που αποκτήθηκε κατά την εφαρμογή της κλασικής “υγρής” μεθοδολογίας και των επιτευγμάτων μιας ολόκληρης 60ετίας. Σύμφωνα με τη νέα τεχνική, το καρβοξυ-τελικό αμινοξύ του υπό σύνθεση πεπτιδίου συνδέεται ομοιοπολικά με ένα αδιάλυτο στερεό υποστρώμα-ρητίνη (πολυμερές) και η ανοικοδόμηση της πεπτιδικής αλυσίδας πραγματοποιείται μέσω διαδοχικών κύκλων (αποπροστασία-εξουδετέρωση-σύζευξη) προσθήκης των αμινοξέων κατά την επιθυμητή αλληλουχία. Τα ενδιάμεσα στάδια καθαρισμού, απαραίτητα κατά τη σύνθεση σε διάλυμα, ανάγονται στην περίπτωση αυτή σε απλές εκπλύσεις, εφόσον τα παραπροϊόντα των αντιδράσεων και η περίσσεια των αντιδραστηρίων, στην οποία οφείλεται και η μεγιστοποίηση της απόδοσης κάθε σταδίου, είναι ευδιάλυτα στο μίγμα της αντίδρασης και απομακρύνονται με

διήθηση μέσω του πορώδους φίλτρου της απλής και συνήθως μοναδικής φιάλης αντίδρασης. Όταν η επιθυμητή αλληλουχία έχει επιτευχθεί, το πεπτίδιο απομακρύνεται από το πολυμερές και ταυτόχρονα ελευθερώνεται από τις τυχόν υπάρχουσες προστατευτικές ομάδες των αμινοξέων, σε συνθήκες που εξασφαλίζουν την ποιότητά του. Επακολουθεί προσεκτικός καθαρισμός και χαρακτηρισμός του τελικού προϊόντος (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Βασικό σχήμα της μεθόδου Merrifield. (X=προστατευτική ομάδα της α-αμινομάδας, A=δραστική ομάδα στερεού υποστρώματος, Y1, Y2=προστατευτικές ομάδες δραστικών πλευρικών ομάδων αμινοξέων, B=ομάδες ενεργοποίησης του καρβοξυλίου του αντιδρώντος αμινοξέος).



Σχήμα 2. Η σύνθεση της βραδυκινίνης (αναπαράγωγή από τη βιβλιογραφική αναφορά 1).

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου πρέπει να αναζητηθούν στην ταχύτητά της, στη σχετική ευκολία εφαρμογής και στο γεγονός ότι είναι εφικτή η μερική ή πλήρης αυτοματοποίησή της. Η ως άνω τεχνική, για την εισαγωγή της οποίας ο Merrifield τιμήθηκε το 1984 με το βραβείο Νόμπελ, είναι υπεύθυνη, περισσότερο απ' οτιδήποτε άλλο, για την ευρεία χρήση των συνθετικών πεπτιδίων ως "αντιδραστηρίων" σε χημικές και βιοχημικές ανακαλύψεις. Με τη μέθοδο αυτή συνετέθη αμέσως και εντός 8 ημερών, η βραδυκινίνη (Σχήμα 2), το ένζυμο ριβονουκλεάση Α και η ινσουλίνη. Οι πρώτες αυτές επιτυχίες αποτέλεσαν το προοίμιο της ευρείας εφαρμογής της μεθόδου, στην οποία σήμερα οφείλεται το μεγαλύτερο μέρος των γνώσεων αναφορικά με τον τρόπο δράσης των βιοδραστικών πεπτιδίων.

Το 1969 η κλασική μεθοδολογία "αντιμετώπισε" με επιτυχία τη μέθοδο Merrifield. Η σύνθεση δύο παραγώγων της ριβονουκλεάσης S, του πεπτιδίου S και της πρωτεΐνης S, από τον Hofmann και από μία ομάδα των εργαστηρίων Merck με επικεφαλής τον Hirschmann αντίστοιχα, θεωρείται ακόμη ως ένα από τα επιτεύγματα της πεπτιδικής σύνθεσης.

Κατά τη δεκαετία του '70 διαπιστώθηκε ότι διάφορες ενώσεις πεπτιδικής φύσης εκκρίνονται από μια νευρική απώληξη και εμφανίζουν ορμονική δράση ή μεταφέρουν βιολογικό μήνυμα σε άλλο νευρικό κύτταρο μέσω των συνάψεων. Οι ενώσεις αυτές είναι τα νευροπεπτίδια τα οποία εκτός από την ενδοκρινή ορμονική δράση τους λειτουργούν και ως νευροδιαβιβαστές. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα νευροπεπτίδια τα οποία παράγονται στον υποθάλαμο και στη συνέχεια ελέγχουν την έκκριση των ορμονών της υπόφυσης. Η σωματοστατίνη π.χ. παρεμποδίζει την απελευθέρωση της αυξητικής ορμόνης από την υπόφυση, ρυθμίζει την έκκριση του γλυκαγόνου και της ινσουλίνης στο πάγκρεας και δρα ως νευροδιαβιβαστής μεταξύ εγκεφάλου και νωτιαίου μυελού. Σταθμό για τη σύγχρονη χημεία και νευροβιολογία αποτέλεσε επίσης η ανακάλυψη των ενδορφινών και εγκεφαλινών (1975), δηλαδή των ενδογενών νευροπεπτιδίων που εμφανίζουν βιολογική δράση ανάλογη των αλκαλοειδών του οπίου. Παρόλο που η έρευνα σχετικά με τη συμπεριφορά και τη φυσιολογική σημασία των ενώσεων αυτών βρίσκεται σε εξέλιξη, διανοίγονται ήδη προοπτικές επίλυσης προβλημάτων σχετικών με ψυχιατρικές παθήσεις και τη φυσιολογική ρύθμιση του πόνου. Στα επιτεύγματα του τελευταίου τετάρτου του 20ού αιώνα συμπεριλαμβάνονται βεβαίως η συνθετική παρασκευή της πρωτεάσης του HIV από τον Nutt και κυρίως η εισαγωγή και ανάπτυξη της συνδυαστικής χημείας (Combinatorial Chemistry) από τους Furka, Houghten και Janda. Η τελευταία, πέραν των εφαρμογών της στην ανακάλυψη νέων ενώσεων φαρμακευτικής σημασίας, ως πολλαπλή συνθετική μεθοδολογία αποτελεί την κύρια οδό δημιουργίας πεπτιδικών βιβλιοθηκών, γεγονός ιδιαίτερης σημασίας για τον προσδιορισμό αντιγονικών και ανοσογονικών επιτόπων.

ΟΙ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

Μετά τη σύντομη αναδρομή στα επιτεύγματα της πεπτιδικής χημείας κατά τη διάρκεια του 20ού αιώνα, γίνεται πλέον φανερό ότι η εκπληκτι-

κή πρόοδος του πεδίου της συνθετικής παρασκευής πεπτιδίων, σε συνδυασμό με την εν τω μεταξύ αποκτημένη γνώση αναφορικά με τη δομή και τη διαμόρφωση των πεπτιδίων και των πρωτεϊνών, παρείχε μοναδική ευκαιρία σχεδιασμού και εφαρμογής συνθετικών πεπτιδίων στην επίλυση πολυάριθμων προβλημάτων της Βιολογίας και της Ιατρικής. Τα πλεονεκτήματα των πεπτιδίων ως δραστικών συστατικών φαρμάκων συνιστούσαν ταυτοχρόνως και τα μειονεκτήματά τους. Ας τα παραθέσουμε συνοπτικά: υψηλή δραστηριότητα (μικρές δόσεις-μικρή παραγωγή), ταχεία δράση, υψηλή εξειδίκευση (μικρή τοξικότητα), ελαχιστοποίηση παράπλευρων αντιδράσεων, μη συσσώρευση στο σώμα (σύντομος χρόνος ημί-ζωής), μικρή βιοδιαθεσιμότητα, υψηλό κόστος παρασκευής/παραγωγής. Κατά τη δεκαετία '70 – '80 μειονέκτημα των πεπτιδίων έδειχνε πως ήταν κυρίως η χαμηλή βιοδιαθεσιμότητά τους. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την αδυναμία ορισμένων φαρμακευτικών βιομηχανιών να επιτύχουν θετικά αποτελέσματα και κατά την τελευταία κλινική φάση ελέγχου ορισμένων πεπτιδικών προϊόντων τους παρά τις υψηλές επενδύσεις, οδήγησε στην εμφάνιση και ανάπτυξη του πεδίου των πεπτιδομιμητών. Οι τελευταίοι οφείλουν ως ενώσεις να πληρούν δύο βασικές αρχές: μοριακό βάρος μικρότερο του 600 και απουσία δευτεροταγούς αμιδικής ομάδας. Οι πεπτιδομιμητές “αδρανοποίησαν” το πεδίο των πεπτιδίων για αρκετό χρονικό διάστημα και μόνο η ανακάλυψη νέων βιοδραστικών πεπτιδίων από τις εταιρείες Βιοτεχνολογίας σε συνδυασμό και με τη βελτιστοποίηση της πεπτιδικής σύνθεσης επί στερεάς φάσης για την παραλαβή πολυπεπτιδίων 30-100 αμινοξέων δημιούργησαν τις συνθήκες “αναγέννησης” των πεπτιδίων. Εξάλλου, η ταυτόχρονη συμβολή αφενός των μεθόδων της μοριακής βιολογίας και της κλωνοποίησης και αφετέρου της ασύμμετρης σύνθεσης και της κατάλυσης κατέστησαν δυνατή την ερευνητική προσέγγιση επιστημονικών πεδίων, όπως ο σχεδιασμός φαρμάκων, η χημειοθεραπεία, η μοριακή ανοσολογία κ.ά. Ειδικότερα, τα συνθετικά πεπτίδια βρίσκουν σήμερα εφαρμογή στη ρύθμιση της αναπαραγωγής και της ανάπτυξης, στον έλεγχο του πόνου, στην αντιμετώπιση του καρκίνου και των αυτοάνοσων νοσημάτων στη θεραπευτική αντιμετώπιση καρ-

διαγγειακών παθήσεων, ασθενειών του συνδετικού ιστού, ανωμαλιών του πεπτικού συστήματος και μολύνσεων από παθογόνα. Πέραν αυτών, οι αντιγονικές και ανοσογονικές χρήσεις των πεπτιδίων, η δράση τους ως νευροδιαβιβαστές και αναστολείς ενζύμων, η συμβολή τους στην παρασκευή ειδικών εμβολίων και στον προσδιορισμό υποδοχέων μέσω της μελέτης των σχέσεων δομής-δραστικότητας δείχνουν ότι η φύση έχει “ανακαλύψει” τη δυνατότητα ελέγχου όλων σχεδόν των βιολογικών διεργασιών μέσω μοριακής αναγνώρισης διαφόρων τύπων. Τα πεπτίδια αποτελούν τα καταλληλότερα, ίσως τα μοναδικά, μέσα μοριακής αναγνώρισης που διαθέτει η φύση. Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται συνοπτικά οι θεραπευτικές κατηγορίες για τις οποίες τουλάχιστον ένα προϊόν πεπτιδικής φύσης βρίσκεται σε φάση II κλινικών δοκιμών.

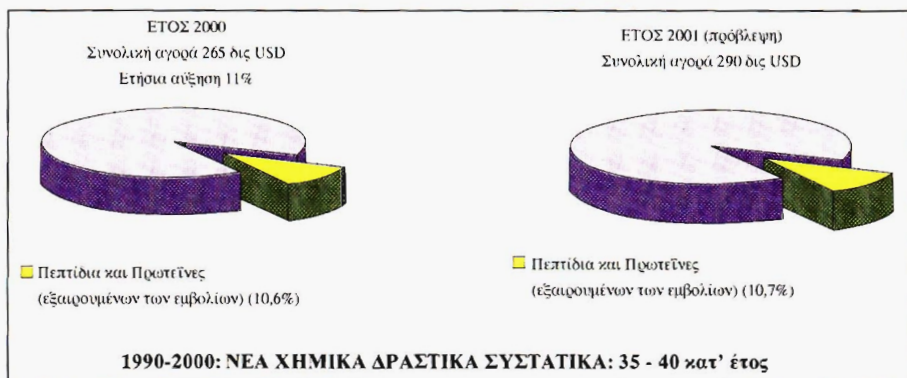
Πίνακας 1: Θεραπευτικές κατηγορίες για τις οποίες τουλάχιστον ένα προϊόν πεπτιδικής φύσης βρίσκεται σε Φάση II.

Αιμόσταση	Ιώσεις
Αλλεργία και Άσθμα	Καρδιαγγειακές Παθήσεις
Αναλγησία	Καρκίνος
Ανικανότητα	Μεταβολισμός Ασβεστίου
Απεικόνιση Όγκων	Οφθαλμολογικές Παθήσεις
Αρθρίτιδα	Παθήσεις Γαστρεντερικού Συστήματος
Αύξηση (Ανάπτυξη)	Παθήσεις Κ.Ν.Σ
Γυναικολογικές Παθήσεις	Παχυσαρκία
Διαβήτης	Πόνος
Εμβόλια	Φλεγμονές
Επιληψία	

Η ΑΓΟΡΑ

Κατά το έτος 2000 η παγκόσμια επίσημη αγορά φαρμάκων (σκευασμάτων) ανήλθε στο ύψος των 265 δις δολαρίων, εμφανίζοντας ρυθμό ετη-

σίας αύξησης περίπου 11%. Το γεγονός αυτό προέβλεπε πωλήσεις ύψους 290 δις δολαρίων για το έτος 2001 (Γράφημα 1).

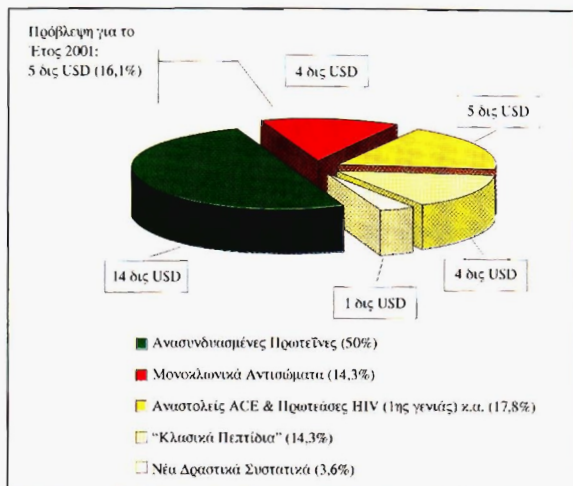


Γράφημα 1. Παγκόσμια Επίσημη Αγορά Φαρμάκων.

Τα πεπτίδια και οι πρωτεΐνες (εξαιρουμένων των εμβολίων) κατέχουν μερίδιο 28 δις δολαρίων (10,6%, έτος 2000) ή 31 δις δολαρίων (10,7% πρόβλεψη για το 2001). Σημαντικό είναι ότι κατά την τελευταία δεκαετία, μολονότι ο αριθμός όλων των νέων βιοδραστικών ενώσεων φαρμακευτικής σημασίας και εφαρμογής παραμένει στο επίπεδο των 30-40 ανά έτος, ο αριθμός των πεπτιδίων/πρωτεϊνών αυξάνεται σταθερά. Στο Γράφημα 2 αναλύεται η αγορά φαρμάκων με δραστικό συστατικό πεπτίδιο/πρωτεΐνη για το έτος 2000. Από τις συνολικές πωλήσεις ύψους 28 δις δολαρίων οι ανασυνδυασμένες πρωτεΐνες κατέχουν μερίδιο 50%, τα μονοκλωνικά αντισώματα 14,3% (πρόβλεψη 16,1% για το έτος 2001) και τα συνθετικά πεπτίδια ~35% (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων ACE και των πρωτεασών HIV 1ης γενιάς). Το ποσοστό των τελευταίων αναμένεται να διπλασιαστεί κατά τα επόμενα πέντε χρόνια.

Είναι γεγονός ότι ευάριθμοι παράγοντες συνέβαλαν στη δημιουργία του ευνοϊκού κλίματος για την ανάπτυξη των πεπτιδικών φαρμάκων. Σε αυτούς η υφιστάμενη εμπειρία πεπτιδικής σύνθεσης, η ανάπτυξη της μοριακής γενετικής και η ανακάλυψη νέων μοριακών στόχων, η δυνα-

τότητα μοριακής προσομοίωσης μέσω Η/Υ και η ταχεία πρόοδος της συνδυαστικής χημείας και της πεπτιδικής έρευνας. Η τελευταία οφείλεται κυρίως στην εφαρμογή της υγρής χρωματογραφίας υψηλής απόδοσης, αναστροφής φάσης (RP-HPLC), στην επινόηση αποδοτικών συσκευών σύνθεσης σε στερεά φάση, στη βελτίωση της μεθοδολογίας σύνθεσης σε υγρή φάση και, πρόσφατα, στην ενζυμική (πολύ) πεπτιδική σύνθεση. Εξάλλου, η μοριακή προσομοίωση μέσω Η/Υ και η εν γένει διαμορφωτική ανάλυση έχουν καθιερωθεί και αποτελούν πλέον σημαντικά εργαλεία της φαρμακευτικής έρευνας, λόγω κυρίως της συμβολής τους στην ανάπτυξη ισχυρών βιοδραστικών μιμητών-πεπτιδίων, αναστολέων του ενζύμου μετατροπής της αγγειοτενσίνης (angiotensin converting enzyme, ACE) και στην ανακάλυψη δραστικών αναλόγων διαφόρων νευροπεπτιδίων.



Γράφημα 2. Παγκόσμια Επίσημη Αγορά Φαρμάκων με Δραστικό Συστατικό Πεπτιδίο/Πρωτεΐνη (Έτος 2000).

ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ ΒΙΟΔΡΑΣΤΙΚΑ ΠΕΠΤΙΔΙΑ

Η κατηγορία αυτή των πεπτιδίων, στην οποία συμπεριλαμβάνονται και οι πεπτιδομιμητές, μας απασχολεί ιδιαίτερος στην παρούσα ανασκόπηση/παρουσίαση διότι, πέραν της σπουδαιότητας και των προοπτικών τις οποίες εμφανίζουν, αποτελούν και το κύριο ερευνητικό αντικείμενο της ομάδας συνθετικών πεπτιδίων του Εργαστηρίου Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων του Τμήματος Φαρμακευτικής του

Πανεπιστημίου Πατρών. Στην παγκόσμια φαρμακευτική αγορά διακινούνται ήδη περισσότερα από 40 προϊόντα/σκευάσματα με δραστικό συστατικό συνθετικό πεπτίδιο. Περισσότερα από τα 20 προϊόντα βρίσκονται σε στάδιο έγκρισης ή/και σε κλινική φάση III ενώ 60 περίπου προϊόντα ελέγχονται στο στάδιο της φάσης II.

Πίνακας 2. Φαρμακευτικά Προϊόντα (Σκευάσματα) Πεπτιδικής Φύσεως (Ενδεικτικά).

Κατηγορία	Θεραπευτικές Ενδείξεις	Προϊόν/Εταιρεία	Παγκόσμιος Αγορά (Ποσότης Δραστικού Συστατικού/Υψος Πωλήσεων Τελικού Προϊόντος)
Υπερ-αγωνιστές Γοναδορελίνης (GnRH)	Ενδοκρινείς Καρκίνοι (Μαστός, Προστάτης)	Leuprolide/Abbott Buserelin/Aventis Zoladex/Astra Triptorelin/Ipsen Beaufour Nafarelin/Roche	150-200 Kg / 2 δις USD
Ανταγωνιστές Γοναδορελίνης	Γυναικολογικές διαταραχές, in vitro Γονιμοποίηση	Abarelix (Φάση III)/Amgen Cetorelix Ganirelix	
Βασοπρεσίνη και Ανάλογα	Ενοούρηση	Desmopressin/ Ferring Terlipressin, Lyspressin, Felypressin	50 Kg / 300 εκατ. USD
Ωκυτοκίνη & Ανταγωνιστές	Ωκυτόκειος/ Αντι-ωκυτόκειος Δράση	Oxytocin, Santopan (GAP, Novartis) Syntocinon Atosiban/Ferring (ανταγωνιστής)	200 Kg / 1 δις USD

Πίνακας 2 (συνέχεια)

Αναστολείς Μετατρεπτικού Ενζύμου Αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ)	Αντιυπερτασική Δράση	Enalapril/Merck Lysinopril/Merck Ramipril, Trandolapril, Perin-dopril κ.λ.π. (συνολικώς 15 προϊόντα)	100 τόνοι / 4 δις USD
Ανάλογα Σωματοστατίνης	Καρκίνος, Αντιαιχμητική Δράση	Octreotide/ Novartis Somatuline/Ipsen Valpreotide (Φάση III)	100 Kg / 900 εκατ. USD
Αναστολείς Πρωτεασών HIV	Σύνδρομο Επικτήτης Ανοσολογικής Ανεπάρκειας	Saquinavir/Roche Indinavir/Merck Ritonavir/Abbott Nelfinavir/Pfizer	200 τόνοι / 1,5 δις USD
Καλσιτονίνες	Οστεοπόρωση	h-Calcitonin/Ciba, Novartis	50 Kg / 600 εκατ. USD

Στον Πίνακα 2 αναγράφονται ενδεικτικά ορισμένα από τα παραπάνω πεπτιδία, οι παραγόμενες ποσότητες σε παγκόσμια κλίμακα και το ύψος των πωλήσεων των αντίστοιχων τελικών φαρμακευτικών σκευασμάτων. Ιδιαίτερης σημασίας είναι το γεγονός ότι πολλά από τα προϊόντα αυτά δεν καλύπτονται πλέον από δίπλωμα ευρεσιτεχνίας (γενόσημα) μολονότι κατοχυρωμένες νέες φαρμακοτεχνικές μορφές χορήγησης αυξάνουν σημαντικά τον εμπορικό χρόνο ζωής τους. Τα βιοαποικοδομούμενα πολυμερή, τα μη αποικοδομούμενα εμφυτεύματα, τα λιποσώματα, η διαδερμική έκχυση/ένεση, δισκία επικαλυμένα με πολυμερές, η εισπνοή –ως φαρμακοτεχνικές μορφές κυρίως αργής αποδέσμευσης– αποτελούν το εξειδικευμένο αντικείμενο πολλών εταιρειών, όπως οι Altea, Alza, Debio, Elan, Nobex, Sky Pharma. Στα ερευνητικά τμήματά τους επιχειρείται η λύση του προβλήματος της χορήγησης των πεπτιδίων/πρωτεϊνών με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, δεδομένου ότι διαθέτουν ήδη ένα ή περισσότερα προϊόντα σε κλινική φάση αξιολόγησης.

ΟΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Παρά την αλματώδη πρόοδο της πεπτιδικής χημείας και την ανάπτυξη της φαρμακευτικής βιομηχανίας στον τομέα των πεπτιδίων, ορισμένα προβλήματα επιζητούν λύση. Η πεπτιδική έρευνα καλείται να συμβάλει στην πρόβλεψη της βιολογικώς ενεργής διαμόρφωσης ενός βιοδραστικού πεπτιδίου, στην κατανόηση των σχέσεων μεταξύ δομής-διαμόρφωσης και ειδικής βιολογικής δράσης, στην ταχεία, απλή και οικονομικώς συμφέρουσα σύνθεση πεπτιδίων μήκους 40-60 αμινοξέων και στην ανάπτυξη νέων αναλυτικών μεθόδων. Η κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ, η φασματοσκοπία CD και NMR, οι ενεργειακοί υπολογισμοί και η μοριακή προσομοίωση θα αποτελέσουν τα “εργαλεία” για τον *de novo* σχεδιασμό και τη σύνθεση πεπτιδίων/πρωτεϊνών με προκαθορισμένες φυσικές, χημικές και βιολογικές ιδιότητες. Στόχος, η κατανόηση των αλληλεπιδράσεων ενζύμου-υποστρώματος, αντιγόνου-αντισώματος, ορμόνης-υποδοχέος, νουκλεϊνικών, οξέων, πρωτεϊνών. Από την άλλη πλευρά, οι ερευνητικοί στόχοι της σύγχρονης φαρμακευτικής βιομηχανίας περιλαμβάνουν την ανακάλυψη και ανάπτυξη αναστολέων της αγγειοτενσίνης II, της ωκυτοκίνης, της γοναδοτρόπου ορμόνης (LH-RH), της υποθαλαμικής εκλυτικής ορμόνης της κορτικοτροπίνης (CRH), την ανάπτυξη συνθετικών αναλόγων πεπτιδίων των ανοσογόνων περιοχών πρωτεϊνών του HIV, πεπτιδίων/αναστολέων ενζύμων και τη διερεύνηση του ρόλου του πεπτιδίου Αβ στη διάγνωση και θεραπεία της νόσου Alzheimer. Επιπλέον, ο σχεδιασμός και η σύνθεση πεπτιδικών συνθετικών εμβολίων, πεπτιδίων προς αντιμετώπιση δυσλειτουργιών του ανοσοποιητικού συστήματος, πεπτιδίων ικανών να διαπεράσουν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, με δυνατότητα παρεντερικής ή από του στόματος χορήγησης ως και η σύνθεση πεπτιδομιμητών είναι βέβαιο ότι απασχολούν και θα συνεχίσουν να απασχολούν τα ερευνητικά τμήματα των φαρμακευτικών εταιρειών κατά την επομένη δεκαετία και θα απαιτήσουν τη στενή συνεργασία χημικών, φαρμακοποιών, βιολόγων και ιατρών.

Τα συνθετικά πεπτιδία είναι δυνατόν να αποδειχθούν περισσότερο χρήσιμα από τα φυσικά και συνεπώς να αποτελέσουν τη σημαντικότερη και πολυπληθέστερη κατηγορία φαρμάκων του μέλλοντος. Στη περίπτωση αυτή θα έχει ανοίξει η οδός, μέσω της οποίας η Χημεία και η Φαρμακευτική θα δρέψουν τους καρπούς της συνεργασίας τους.

Η ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Είναι γεγονός ότι η συνέχιση του πρωτοποριακού έργου του Καθηγητή Λ. Ζέρβα στο Πανεπιστήμιο Αθηνών, μετά την επιστροφή του από το εξωτερικό, δημιούργησε παράδοση και ήδη η έρευνα στον τομέα των πεπτιδίων έχει διαχρονικά επεκταθεί και σε άλλα πανεπιστήμια και ερευνητικά ιδρύματα της χώρας. Εντούτοις, ο τομέας των συνθετικών βιοδραστικών πεπτιδίων δεν έχει προσελκύσει, επί του παρόντος, το ενδιαφέρον της ελληνικής φαρμακοβιομηχανίας και δεν περιλαμβάνεται στα άμεσα ενδιαφέροντά της παρά τις προοπτικές και την υψηλή προστιθεμένη αξία των προϊόντων αυτών. Σε επίπεδο ερευνητικού ακαδημαϊκού εργαστηρίου, η επιτυχής σύνθεση βιοδραστικών πεπτιδίων, και μάλιστα σε πιλοτική κλίμακα, απαιτεί όχι μόνο σύγχρονη τεχνογνωσία και τεχνολογία παραγωγής αλλά και εντελώς σύγχρονη οργανολογία, κατάλληλη για τη συνθετική παρασκευή, τον καθαρισμό, την απομόνωση και τον αναλυτικό έλεγχο της δραστικής ουσίας από εξειδικευμένο προσωπικό. Η οργανολογία αυτή είναι δύσκολο να αποκτηθεί μέσω της συνηθισμένης κρατικής επιχορήγησης.

Το Εργαστήριο Φαρμακογνωσίας και Χημείας Φυσικών Προϊόντων του Τμήματος Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών είχε το πρόνομο να αποτελέσει τη βασική μονάδα ενός Εθνικού Πλέγματος Εργαστηρίων το οποίο χρηματοδοτήθηκε από το πρόγραμμα Stride-Hellas (1991-1994). Στόχος, η δημιουργία της απαραίτητης υποδομής για την προώθηση της εφαρμοσμένης έρευνας και τη συνθετική παρασκευή, σε πιλοτική κλίμακα, βιοδραστικών πεπτιδίων με θεραπευτική σημασία και διαγνωστική χρήση.

Μετά την επιτυχή ολοκλήρωση του ως παραπάνω καθώς και επόμενων έργων, η Μονάδα Συνθετικών Πεπτιδίων του Εργαστηρίου είναι πλέον εξοπλισμένη ικανοποιητικά για την εκπλήρωση της αποστολής της, δηλαδή τη σύνθεση, την απομόνωση και τον χαρακτηρισμό βιοδραστικών πεπτιδίων, που προσεγγίζει τα διεθνή πρότυπα. Αυτοδύναμα ή σε συνεργασία με ερευνητικούς φορείς του εσωτερικού και εξωτερικού, διερευνά ήδη επίκαιρα προβλήματα, όπως ο σχεδιασμός και η συνθετική παρασκευή αναστολέων της αγγειοτενσίνης II και της ωκυτοκίνης, η διαμορφωτική μελέτη των ενεργών, περιεχόντων Zn, κέντρων του Ενζύμου Μετατροπής της Αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), η συνθετική παρασκευή, ο βιολογικός έλεγχος και η διαμορφωτική ανάλυση αναλόγων των ορμονών CRH και LH-RH, η σύνθεση και ο βιολογικός έλεγχος επισημασμένων με Tc αναλόγων της σωματοστατίνης, νευροτενσίνης και βομβεσίνης, η σύνθεση, ο χαρακτηρισμός και ο προσδιορισμός της κρυσταλλικής δομής συμπλοκών πεπτιδίων με μεταλλικά ιόντα, η διερεύνηση της δυνατότητας εμβολιασμού κατά της γρίπης με μη ανοσοκυρίαρχα πεπτίδια των πρωτεϊνών του ιού κ.ά. Έτσι, η μονάδα αυτή μαζί με τα υπόλοιπα εργαστήρια πεπτιδικής έρευνας της χώρας συνεχίζει την παράδοση, ενώ υπό ορισμένες προϋποθέσεις διαθέτει τη δυνατότητα άμεσης παραγωγής ικανών ποσοτήτων συνθετικών πεπτιδίων.

Αναμφίβολα, το πεδίο της πεπτιδικής σύνθεσης και της εφαρμογής των πεπτιδίων θα παρουσιάσει και στο μέλλον μεγάλα επιτεύγματα. Η συμμετοχή και η συμβολή, έστω και κατά μικρό μέρος, στην πρόοδο αυτή θα αποτελέσει για τον επιστήμονα ιδιαίτερο προνόμιο. Επιθυμούμε να πιστεύουμε ότι το άρθρο αυτό χαρακτηρίζεται από αντικειμενικότητα και αποδίδει την παρούσα κατάσταση σε έναν ευαίσθητο και ιδιαίτερης σημασίας επιστημονικό κλάδο, μολονότι έχει γραφεί από έναν πεπτιδοχημικό που έχει αφιερώσει όλη την επαγγελματική ζωή του στο πεδίο αυτό.

ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΗ ΓΕΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- “Life During a Golden Age of Peptide Chemistry-Bruce Merrifield” (J.I. Sceman, Ed., Profiles, Pathways and Dreams), American Chemical Society, Washington, DC, 1993.
- “Peptide and Protein Hormones”. W. König, VCH, Weinheim, 1993.
- “Small Peptides – Chemistry, Biology and Clinical Studies”. A.S. Dutta, Elsevier, Amsterdam, 1993.
- “Combinatorial Peptide and Nonpeptide Libraries” (G. Jung, Ed.), VCH, Weinheim, 1996.
- “Bioorganic Chemistry – Peptides and Proteins” (S.M. Hecht, Ed.), Oxford University Press, New York, 1998.
- “Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis. A Practical Approach” (W.C. Chan and P.D. White Eds.), Oxford University Press, New York, 2000.
- “Peptides as Drugs: Is There a Market?” A Loffet, Journal of Peptide Science, 8, 1 (2002).
- “2nd Hellenic Forum on Bioactive Peptides” (P. Cordopatis, Ed.), Typorama, Patras, 2001.

Aπό αρχαιοτάτων χρόνων οι άνθρωποι μεταχειρίζονταν φυσικά προϊόντα, φυτικά κυρίως, για την καταπολέμηση διαφόρων ασθενειών. Πολλά από αυτά όμως ήταν τοξικά και είναι πολύ ενδιαφέρον να σημειωθεί ότι οι αρχαίοι Έλληνες χρησιμοποιούσαν τη λέξη "φάρμακο" με διττή σημασία: δηλητήριο και θεραπευτική ουσία.

Η έρευνα για την ανακάλυψη λιγότερο τοξικών φαρμάκων οδήγησε στην ανάπτυξη συνθετικών ουσιών στο τέλος του 19ου αιώνα και στην ευρεία χρήση τους τον 20ό αιώνα.

Στον παρόντα τόμο περιλαμβάνονται τα κείμενα του ομώνυμου κύκλου ομιλιών, όπου τονίζεται η συνεισφορά της Χημείας στην ανάπτυξη θεραπευτικών μέσων για την αντιμετώπιση ασθενειών μεγάλης κοινωνικο-οικονομικής σημασίας, καθώς και η ανακάλυψη φυσικών προϊόντων με φαρμακευτικές ιδιότητες από το θαλάσσιο περιβάλλον. Παράλληλα, αναφέρεται η συμβολή της Φαρμακολογίας στην ανάπτυξη δραστικών και ασφαλών φαρμάκων.

ΕΘΝΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΕΡΕΥΝΩΝ

Λεωφ. Βασιλέως Κωνσταντίνου 48, 116 35 Αθήνα
Τηλ.: 010 72 73 501, Fax: 010 72 46 618

ISBN: 960-7998-14-6