

Αντιοξειδωτικά και καρδιαγγειακά νοσήματα

Μαρία Κουφάκη

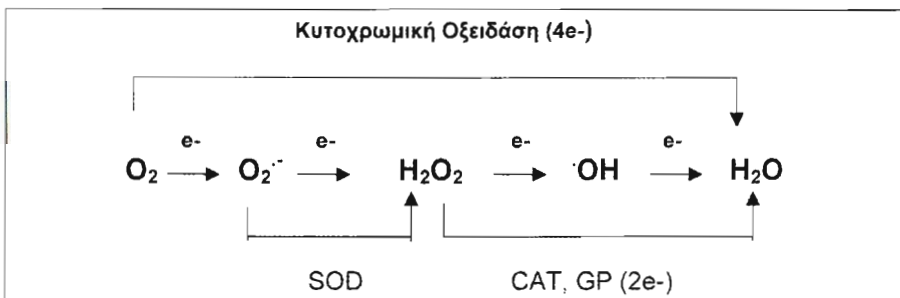
Κύρια Ερευνήτρια στο Ινστιτούτο Οργανικής
και Φαρμακευτικής Χημείας του ΕΙΕ

Εισαγωγή

Στα βιολογικά συστήματα, η ύπαρξη δραστηκών 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.

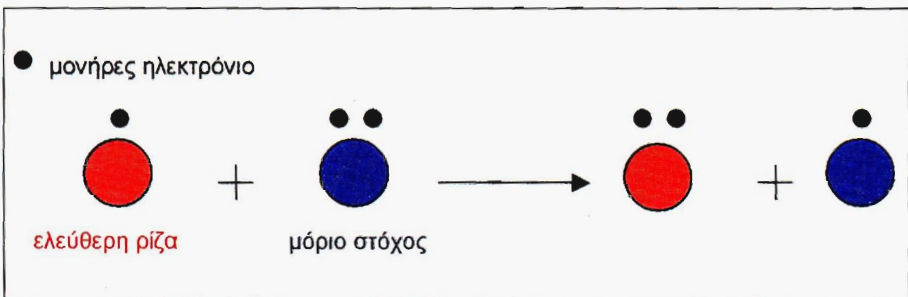


Σχήμα 1. Σχηματική απεικόνιση της δημιουργίας ελευθέρων ριζών και δραστηκών μορφών οξυγόνου κατά τη σταδιακή αναγωγή του οξυγόνου σε νερό.

Δραστηκές 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: δισμουτάση 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:

- Αρτηριοσκληρόυνση
- 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

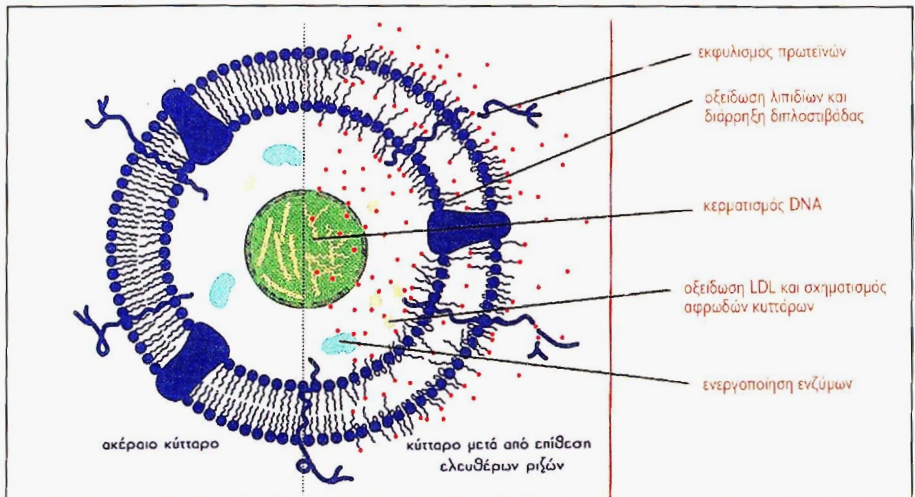
Οι παράγοντες που ευνοούν τη δημιουργία ελευθέρων ριζών είναι **ενδογενείς**, όπως:

- ανεπαρκής αναγωγή οξυγόνου και διαρροή ρίζας υπεροξειδίου O_2 - 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)
Β-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

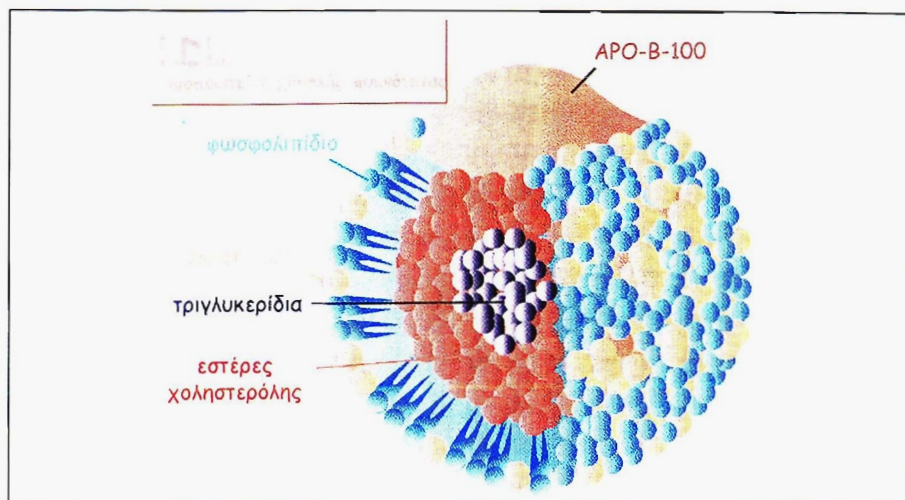
ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ ΣΤΡΕΣ ΣΤΗΝ ΑΡΤΗΡΙΟΣΚΛΗΡΥΝΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΒΛΑΒΗ ΤΟΥ ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΥ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΜΦΡΑΓΜΑ

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 B-100 (apo B), 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-

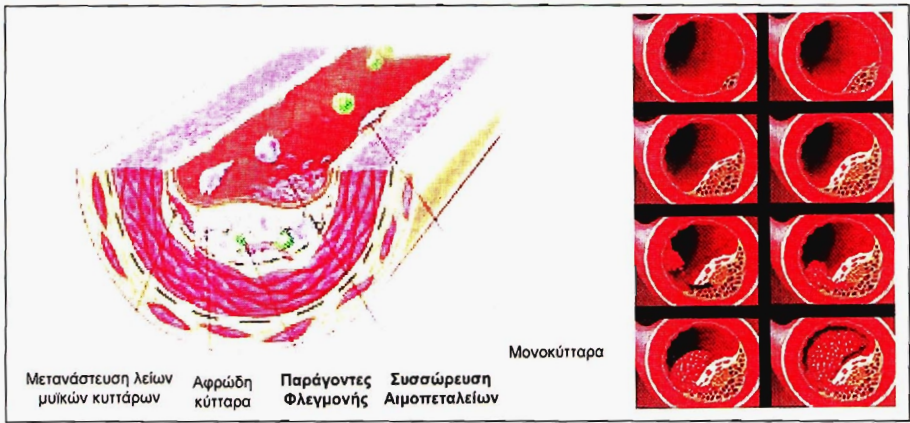


Σχήμα 4. Δομή και σύσταση της LDL

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.

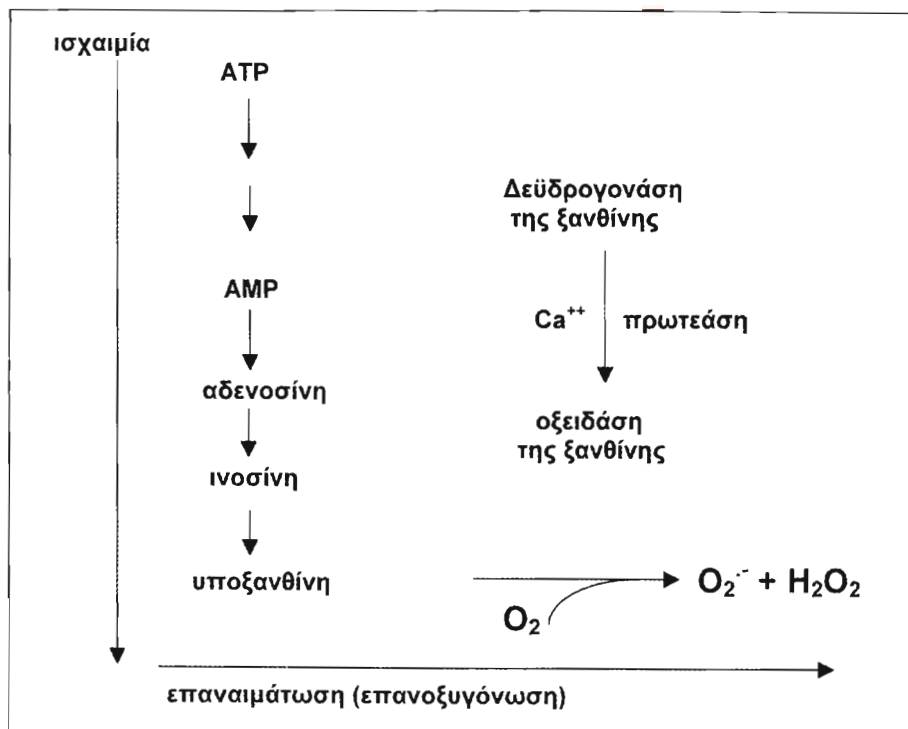
Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, αναμένεται σημαντική αύξηση της πρώιμης νοσηρότητας και θνησιμότητας που αποδίδονται στη στεφα-

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 ($O_2^{\cdot-}$).

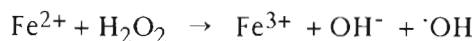
Σημαντικό ρόλο στην παραγωγή ελευθέρων ριζών κατά την επαναιμάτωση παίζουν και οι διαταραχές στη λειτουργία των μιτοχονδρίων,



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