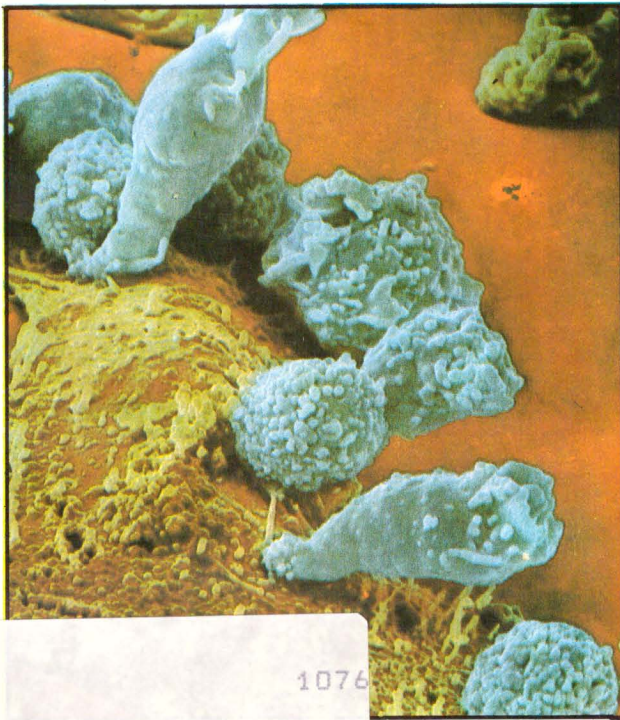
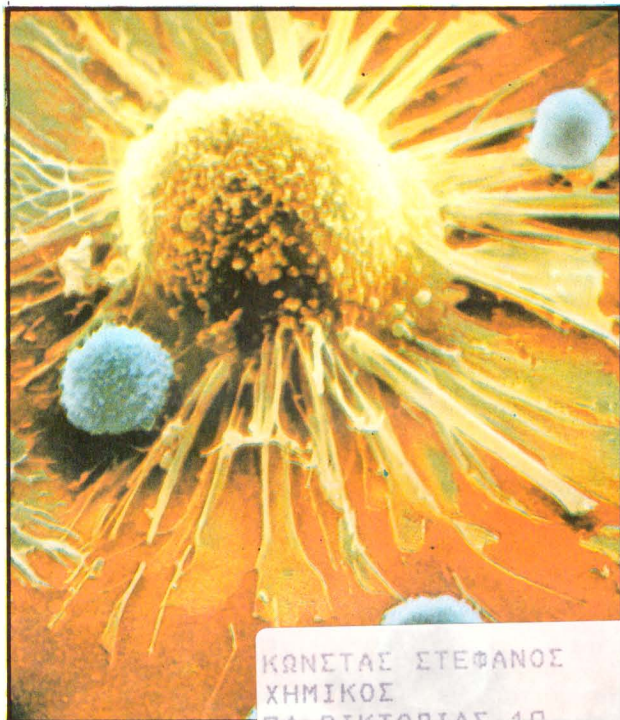


ΧΗΜΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

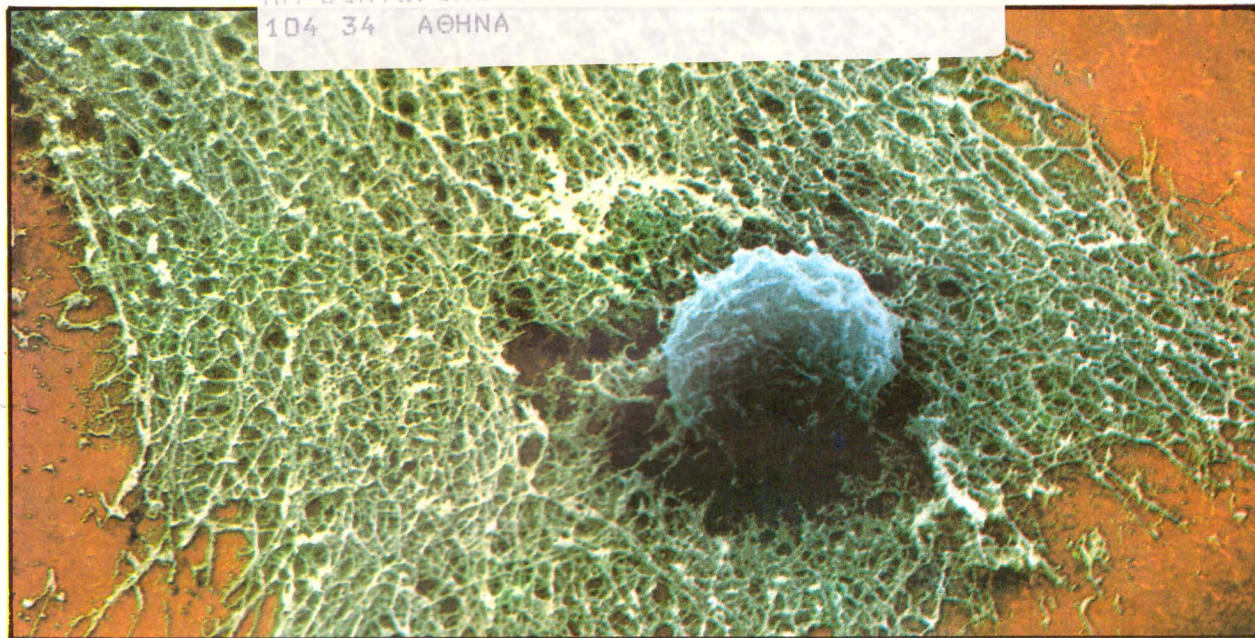
ΑΠΡΙΛΙΟΣ 1987
ΤΟΜΟΣ 52 ΤΕΥΧΟΣ 4

Επίσημο όργανο της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, Κάνιγγος 27, 106 82 Αθήνα



ΚΩΝΣΤΑΣ ΣΤΕΦΑΝΟΣ
ΧΗΜΙΚΟΣ
ΠΛ ΒΙΚΤΩΡΙΑΣ 10
104 34 ΑΘΗΝΑ

1076



GENERAL EDITION

CCGEAC 52(4) 125-173 1987

Ταχυδρομικό τέλος πληρώθηκε

chimika chronika

APRIL 1987
VOLUME 52 NUMBER 4

ΑΠΡΙΛΙΟΣ 1987
ΤΟΜΟΣ 52 ΤΕΥΧΟΣ 4

Διοικούσα Επιτροπή:

Γ. Μαργωμένου-Λεωνιδοπούλου: Διευθ. Σύνταξης
Β. Ανδρουλάκη: Γεν. Γραμματέας
Γ. Διονυσόπουλος
Σ. Καρθούνης
Ρ. Σκούλικα

Συντακτική Επιτροπή:

Β. Ανδρουλάκη
Ντ. Βακιρτζή
Γ. Διονυσόπουλος
Θ. Κακκανάς
Σ. Καρθούνης
Γ. Μαργωμένου-Λεωνιδοπούλου
Ρ. Σκούλικα
Γ. Σωτηράκης

Εκπρόσωποι Δ.Σ. Ε.Ε.Χ.:

Β. Μπούλιας
Ξ. Παπαϊωάννου

Πληροφορίες:

Τζένη Κατσογιάννη
Κάνιγγος 27, ☎ 36.21.524

Ιδιοκτήτης:

ΕΝΩΣΗ ΕΛΛΗΝΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ
Κάνιγγος 27, ☎ 36.21.524

Εκδότης:

Γουλάκος Γιώργος
Βαλαωρίτου 12, ☎ 36.28.501

Διευθ. Σύνταξης:

Γεωργία Μαργωμένου-Λεωνιδοπούλου
Κάνιγγος 27, ☎ 36.21.524

Φωτοστοιχειοθεσία-Ατελιέ

ΑΡΧΕΤΥΠΟ Ο.Ε.
Διδότου 28, ☎ 36.37.162

Εκτύπωση:

Αφοι Χρυσοχού

Συνδρομές:

Βιομηχανία-Οργανισμοί	3.000	δρχ.
Ιδιώτες	1.500	δρχ.
Φοιτητές	400	δρχ.
Τιμή τεύχους	300	δρχ.
Συνδρομή εξωτερικού	28\$U.S.A.	

ΓΕΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΧΗΜΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Επίσημο όργανο της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, Κάνιγγος 27, 106 82 Αθήνα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ 124

ΝΕΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ 124

**ΑΦΙΕΡΩΜΑ ΣΤΗ ΧΗΜΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ
ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ 125-159**

Χημειοθεραπεία του καρκίνου (Κ.Α. Τσίπης) 126
Σύμπλοκα μεταλλικών ιόντων στη χημειοθεραπεία του καρκίνου
(Ανδριανή Γρηγοράτου & Νίκος Κατσαρός) 145
Σύμπλοκα συντάξεως λευκοχρύσου στη χημειοθεραπεία
του καρκίνου. Σύμπλοκα νουκλεοζιτών με Pt(II) και Pd(II)
(Νικολάου Χατζηλιάδη) 148

**ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΓΕΝΙΚΗΣ ΣΥΝΕΛΕΥΣΗΣ
ΕΝΩΣΗΣ ΕΛΛΗΝΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ 160**

ΔΙΟΡΘΩΣΗ

Ζητάμε συγνώμη για τα λάθη της σελίδας περιεχομένων του προηγούμενου τεύχους.
Η ανακοίνωση Δ.Ε.Κ. ΧΗΜΙΚΩΝ δημοσιεύεται στη σελίδα 78.

Εξώφυλλο: Τρεις φάσεις εξουδετέρωσης καρκινικού κυττάρου από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού.

Η Ε.Ε.Χ. και η Σ.Ε. των Χημικών Χρονικών δεν ευθύνονται για απόψεις που διατυπώνονται στα ενυπόγραφα κείμενα

Χημειοθεραπεία του καρκίνου

Κ.Α. Τσίπης

Καθηγητής του Τομέα Γενικής και Ανόργανης Χημείας του Τμήματος Χημείας της Σχολής Θετικών Επιστημών του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

1. Εισαγωγή

Η προσφορά της Χημείας στον αγώνα για την αντιμετώπιση των ασθενειών, με τη σύνθεση των κατάλληλων φαρμάκων, κατέχει εξέχουσα θέση ανάμεσα στα πολλά και αξιοθαύμαστα επιτεύγματά της. Από πολύ νωρίς, λοιπόν, δημιουργήθηκε ένα σημαντικό για την ανθρωπότητα πεδίο της Χημείας που είναι η Χημειοθεραπεία. Η Χημειοθεραπευτική έρευνα, δηλαδή η έρευνα για την ανακάλυψη νέων χημικών ουσιών με συγκεκριμένη φαρμακολογική δράση, είναι πολύπλευρη και απαιτεί τη συνεργασία επιστημόνων διαφόρων ειδικοτήτων, όπως χημικών, βιοχημικών, φαρμακολόγων, ανοσολόγων και μοριακών βιολόγων. Μόνο με τη συνεργασία αυτή μπορεί να καθοριστεί επακριβώς ο στόχος, να κατανοηθεί πλήρως τόσο ο μηχανισμός δημιουργίας της ασθένειας όσο και ο μηχανισμός δράσης του φαρμάκου και να δοθεί έτσι η δυνατότητα σύνθεσης νέων φαρμάκων με προκαθορισμένες φαρμακολογικές ιδιότητες.¹ Αυτό πράγματι γίνεται σήμερα και όλη η χημειοθεραπευτική έρευνα δε στηρίζεται πια σε τυχαίες εμπειρικές και ορθολογιστικές εργασίες.

Τα πρώτα θεαματικά αποτελέσματα της Χημειοθεραπείας αποτελούν η κατάπαυση του πόνου και η πτώση του πυρετού με τη χρησιμοποίηση της αντιπυρίνης, της πυραμιδόνης και της ασπιρίνης. Έτσι, από την πρώτη δεκαετία του αιώνα μας άρχισε η εποχή της Χημειοθεραπείας με την ανακάλυψη της σαλβαρσάνης από τον P. Ehrlich ως φαρμάκου για τη θεραπεία της σύφιλης, για να ακολουθήσει στη δεύτερη δεκαετία η σύνθεση φαρμάκων για την αντιμετώπιση τροπικών μολυσματικών ασθενειών. Το γεγονός αυτό άνοιξε το δρόμο για τη Χημειοθεραπεία βακτηριακών μολύνσεων με σουλφοναμίδια, που συμπληρώθηκε με την εξέλιξη της εφαρμογής των αντιβιοτικών κατά τη διάρκεια του δεύτερου παγκοσμίου πολέμου και ολοκληρώθηκε με την ανακάλυψη της αρσενάλης. Με τη χρησιμοποίηση των αντιβιοτικών και των σουλφοναμιδίων, η θνησιμότητα εξαιτίας της μηνιγγίτιδας περιορίστηκε στο 1/10 από το 1930 μέχρι το 1976, ενώ στο ίδιο χρονικό διάστημα μειώθηκαν θεαματικά οι θάνατοι από τη φυματίωση. Εξάλλου, με την ινσουλίνη και τα άλλα αντιδιαβητικά φάρμακα σώθηκαν από απελπιστική κατάσταση εκατομμύρια διαβητικοί.

Τα τελευταία 40 χρόνια σημαντικές ήταν οι προσπάθειες των επιστημόνων και προς την κατεύθυνση της Χημειοθεραπείας του καρκίνου. Τα αποτελέσματα των προσπαθειών αυτών, αν και δεν μπορούν σήμερα να θεωρηθούν ικανοποιητικά, εντούτοις όμως είναι αρκετά ενθαρρυντικά. Ακόμα και ο περιορισμένος αριθμός των χημικών ουσιών, που παρουσιάζουν αξιόλογη αντικαρκινική δράση, έχει ενισχύσει σημαντικά το οπλοστάσιο κατά του καρκίνου, συμπληρώνοντας έτσι τους πιο κοινούς τρόπους θεραπείας, που είναι η χειρουργική επέμβαση και η θεραπεία με ακτινοβολία. Η συμπλήρωση αυτή είναι απαραίτητη μια και οι δυο κοινοί τρόποι θεραπείας έχουν θετικά αποτελέσματα μόνο στην περίπτωση των εντοπισμένων όγκων. Στην περίπτωση, όμως, που τα καρκινικά κύτταρα διαχυθούν σε ολόκληρο το σώμα, απαιτείται τέτοια θεραπεία που να μπορεί να προσεγγίσει τα καρκινικά κύτταρα σε οποιοδήποτε σημείο κι αν βρίσκονται κι αυτό μπορεί να το πετύχει, τουλάχιστον στη θεωρία, η Χημειοθε-

ραπεία. Αν και τα τελευταία χρόνια έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στο πεδίο αυτό, το κύριο πρόβλημα της χημικής θεραπείας του καρκίνου παραμένει ακόμη σε σημαντικό βαθμό άλυτο. Κι αυτό γιατί τα περισσότερα μέχρι σήμερα χρησιμοποιούμενα αντικαρκινικά φάρμακα δεν είναι εκλεκτικά, δηλαδή είναι πολύ τοξικά τόσο για τα καρκινικά όσο και για τα φυσιολογικά κύτταρα. Αυτό όμως δεν πρέπει να μας απογοητεύει, όπως πολύ χαρακτηριστικά τονίζει ο C.G. Zubrod,² ένας ειδικός στη Χημειοθεραπεία του καρκίνου, συγκρίνοντας την ελάχιστη επιτυχία της Χημειοθεραπείας του καρκίνου με το θρίαμβο της αντιμικροβιακής θεραπείας. Συγκεκριμένα, ο C.G. Zubrod λέγει: «Σ' ό,τι αφορά τις μολυσματικές ασθένειες, ας θυμηθούμε ότι η κίνηση ανακαλύφθηκε τον 17ο αιώνα, η σαλβαρσάνη το 1910 και σήμερα στερούμαστε ακόμη θεραπευτικών αντιδραστηρίων για πολλές ζωτικές ασθένειες. Η μόνη θεραπεία της ανεμοευλογίας των εγγονιών μου είναι βλέποντας TV. Έτσι, ο μικρός κατάλογος των θεραπειών των μεταστατικών ασθενειών που υπάρχει σήμερα, δεν πρέπει να είναι απογοητευτικός. Αισθάνομαι αισιόδοξος ότι μεγαλύτερη επιτυχία θ' ακολουθήσει σε μερικά χρόνια ή δεκαετίες κι όχι σε αιώνες, όπως ακριβώς συμβαίνει και με τη Χημειοθεραπεία των μολυσματικών ασθενειών».

Στο άρθρο αυτό θα προσπαθήσω να προσεγγίσω το πολύπλευρο και δύσκολο πεδίο της Χημειοθεραπείας του καρκίνου από τη χημική σκοπιά, παρουσιάζοντας, σε γενικές γραμμές, τα σπουδαιότερα επιτεύγματά του. Η φιλοδοξία μου είναι να δώσω το ερέθισμα στο Χημικό. Αισιόδοξα από την ειδικότητά του, να προβληματιστεί πάνω στο σοβαρό και επείγον πρόβλημα του καρκίνου, γιατί πιστεύω πως μπορεί να συμβάλει σημαντικά στη λύση του. Για να το πετύχει όμως αυτό, ο μοντέρνος Χημικός θα πρέπει να έχει την ικανότητα και τη θέληση να εισέλθει και σε γειτονικά προς την ειδικότητά του πεδία. Για το σκοπό αυτό, πρέπει να γνωρίζει ορισμένα εννοιολογικά μοντέλα των γειτονικών πεδίων, τα οποία και θα προσπαθήσω ν' αναπτύξω στο άρθρο αυτό, έτσι ώστε να παρουσιαστεί η γενική εικόνα του πεδίου της Χημειοθεραπείας του καρκίνου.

2. Δοκιμές Βιοελέγχου (Screening Tests).

Η χημειοθεραπευτική έρευνα στηρίζεται ιδιαίτερα πάνω στις μεθόδους βιοελέγχου και δοκιμών της δραστηριότητας ενός φαρμάκου. Ως εκ τούτου, είναι σπουδαίο να γνωρίζουμε τις μεθόδους αυτές, έτσι ώστε να μπορούμε να ερμηνεύσουμε τα αποτελέσματα και να καθορίσουμε την έμφαση που πρέπει να δώσουμε σ' αυτά, μέσα στα πλαίσια ενός συστηματικού προγράμματος δοκιμών. Διάφορα άρθρα επισκόπησης έχουν καλύψει με πολλές λεπτομέρειες το αντικείμενο αυτό,³⁻⁵ τα οποία και συνιστούμε στον αναγνώστη. Εδώ θα περιοριστούμε μόνο σε γενικότητες.

(i) Δοκιμές *in vitro*.

Οι δοκιμές αυτές γίνονται πάνω σε μικρόβια και άλλους γρήγορα αναπτυσσόμενους οργανισμούς, ή πάνω σε καλλιέργειες ανθρώπινων και ζωικών κυττάρων. Κι αυτό, γιατί έ-

χει αποδειχτεί η ύπαρξη κάποιας σχέσης ανάμεσα στα αντικαρκινικά αποτελέσματα και τα αποτελέσματα πάνω σε μικρόβια και βακτήρια. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η ανακάλυψη από τον Rosenberg των αντικαρκινικών ενώσεων του λευκοχρύσου, που στηρίχθηκε στην παρατήρηση της βακτηριολογικής τους δραστηριότητας⁶. Γενικά όμως, τα συστήματα αυτά είναι ιδιαίτερα χρήσιμα για πλήρεις μηχανιστικές μελέτες, αφού προηγουμένως έχει πιστοποιηθεί η αντικαρκινική ιδιότητα του φαρμάκου.

(ii) Δοκιμές *in vivo*.

Οι δοκιμές αυτές γίνονται σε πειραματόζωα, στα οποία έχει μεταμοσχευθεί ή εισαχθεί χημικά ένα συγκεκριμένο είδος όγκου, ο οποίος, και αναπτύσσεται άμεσα. Το ιδεώδες για τις δοκιμές αυτές θα ήταν η χρησιμοποίηση ζώων με αυθόρμητους όγκους, όμως η ανάπτυξη τέτοιων όγκων είναι βραδεία και διαφέρει από ζώο σε ζώο. Έτσι, στην πράξη, οι δοκιμές αυτού του τύπου χρησιμοποιούνται μόνο σε δευτερεύουσες ή πιο εξειδικευμένες δοκιμές. Αντίθετα, η χρησιμοποίηση πειραματόζωων, στα οποία έχει μεταμοσχευθεί ή εισαχθεί χημικά κάποιος όγκος, αποτελεί τη βάση για τις πρωτεύουσες δοκιμές και τα συστήματα αυτά είναι τουλάχιστον μερικά υπεύθυνα για την ανακάλυψη όλων των αντικαρκινικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται σήμερα. Από τα 100 περίπου είδη καρκίνου που αφορούν τον άνθρωπο ένας μεγάλος αριθμός μπορεί να μεταμοσχευθεί με τη μέθοδο των θραυσμάτων ή να δημιουργηθεί χημικά, ορισμένοι όμως απ' αυτούς είναι οι πλέον χρησιμοποιούμενοι για τις δοκιμές. Το Εθνικό Ινστιτούτο Καρκίνου (National Cancer Institute, NCI) των ΗΠΑ, έχει δημιουργήσει πρωτόκολλο για 20 καρκινικά συστήματα⁷ για δοκιμές *in vivo*. Μερικά από τα συστήματα αυτά είναι:

- I. Σάρκωμα 180
- II. Καρκίνωμα 755
- III. Λευχαιμία L1210
- IV. Λευχαιμία P388
- V. Ασκήτες Ehrlich
- VI. Μελανοκαρκίνωμα B16
- VII. Λυμφοσάρκωμα 6C₃HED
- VIII. Καρκίνωμα Walker 256
- IX. Καρκίνος ADJ/PC6
- X. Σάρκωμα Yoshida
- XI. Καρκίνωμα πνεύμονα Lewis
- XII. Κόλον

Γενικά, για τις πρωτεύουσες δοκιμές προτιμούνται όγκοι σε ποντίκια, επειδή απαιτούν σχετικά μικρές ποσότητες φαρμάκου σε σχέση με όγκους σε αρουραίους. Επίσης, πάντοτε πρέπει να χρησιμοποιείται ένα «ομογενές σύνολο» πειραματόζωων, όπως π.χ. ποντίκια της ίδιας ηλικίας και του ίδιου φύλου. Επιπλέον, ο έλεγχος πρέπει να περιλαμβάνει ποικιλία δοκιμών για κάθε οικογένεια χημικών ενώσεων, για να έχουμε έτσι πληρέστερα αποτελέσματα του φάσματος της αντικαρκινικής τους δραστηριότητας.

3. Παράμετροι των Δοκιμών Βιοελέγχου.

Με κάθε δοκιμή βιοελέγχου της αντικαρκινικής δράσης ενός φαρμάκου μπορούμε να προσδιορίσουμε την παρουσία ή μη κάποιου αντικαρκινικού αποτελέσματος μέχρι την τοξική δόση και να κάνουμε συγκρίσεις με άλλα φάρμακα. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται ορισμένες παράμετροι, οι οποίες και ορίζονται ως ακολούθως:

Θανατηφόρα Δόση (Lethal Doses): Η θανατηφόρα δόση συμβολίζεται ως $L.D_n$, όπου n είναι η εκατοστιαία αναλογία των πειραματόζωων που πεθαίνουν στη συγκεκριμένη δόση. Η παράμετρος $L.D_{50}$, δηλαδή η δόση που προκαλεί το θάνατο στο 50% των πειραματόζωων, είναι η περισσότερο χρησιμοποιούμενη. Η δόση εκφράζεται σε μοριακή συγκέντρωση.

Ανασταλτική Δόση (Inhibitory Doses): Η ανασταλτική δόση συμβολίζεται ως $I.D_n$ και εκφράζει τη δόση σε μοριακή συγ-

κέντρωση που προκαλεί αναστολή των όγκων ADJ/PC₆A σε ποσοστό $n\%$. Η παράμετρο $I.D_{90}$ είναι η περισσότερο χρησιμοποιούμενη. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι πολλές φορές η ανασταλτική δόση αναφέρεται και ως αποτελεσματική δόση (effective doses) και συμβολίζεται ως $E.D_n$.

Θεραπευτικός Δείκτης (Therapeutic Index): Ο θεραπευτικός δείκτης συμβολίζεται ως $T.I.$ και είναι ο λόγος της θανατηφόρας δόσης (συνήθως $L.D_{50}$) προς την ανασταλτική δόση (συνήθως $I.D_{90}$). Ο θεραπευτικός δείκτης εκφράζει την εκλεκτικότητα του φαρμάκου.

Για τους στερεούς όγκους, δηλαδή τους εντοπισμένους όγκους, χρησιμοποιείται επίσης και η παράμετρος T/C . Η παράμετρος T/C εκφράζει το ποσοστό της αναστολής του όγκου, μετρούμενο με σύγκριση των βαρών των όγκων μετά τη χορήγηση του φαρμάκου και χωρίς τη χορήγηση του φαρμάκου (πειραματόζωα αναφοράς). Ο δείκτης T/C εκφράζεται σε εκατοστιαία αναλογία και τιμές T/C γενικά μικρότερες του 50 θεωρούνται αξιολογικές για την αντικαρκινική δραστηριότητα.

Η παράμετρος T/C χρησιμοποιείται επίσης και στην περίπτωση των ασκίων και λευχαιμών. Στους καρκίνους όμως αυτούς, η παράμετρος T/C εκτιμάται τον επί τοις εκατό μέσο χρόνο επιβίωσης των πειραματόζωων, στα οποία χορηγήθηκε το φάρμακο σε σχέση με τα πειραματόζωα αναφοράς. Μια αρχική τιμή της παραμέτρου T/C , ίση ή μεγαλύτερη του 120%, είναι απαραίτητη για να θεωρηθεί ότι το φάρμακο έχει κάποια αξιολογική αντικαρκινική δραστηριότητα έναντι των συγκεκριμένων καρκίνων.

4. Το Πρόγραμμα των Δοκιμών Βιοελέγχου του NCI.

Το 1955, το NCI του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (National Institute Of Health, NIH) των ΗΠΑ δημιούργησε το Κέντρο της Εθνικής Υπηρεσίας της Χημειοθεραπείας του καρκίνου (Cancer Chemotherapy National Service Center, CCNSC) σαν κέντρο για τις προσπάθειες ανάπτυξης αντικαρκινικών φαρμάκων⁸. Στο κέντρο αυτό γίνονται οι δοκιμές βιοελέγχου συνθετικών και φυσικών προϊόντων κι εκτιμάται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια των ουσιών εκείνων που βρέθηκε να είναι «δραστικές» έναντι διαφόρων όγκων. Μέσα στα πλαίσια του προγράμματος αυτού έχουν υποβληθεί στις δοκιμές βιοελέγχου για αντικαρκινική δραστηριότητα περισσότερες από 350.000 συνθετικές ενώσεις, που έχουν σταλεί στο NCI απ' όλο τον κόσμο.

Το καρκινικό σύστημα που έχει επιλεγεί σήμερα για την αρχική δοκιμή του βιοελέγχου των συνθετικών ενώσεων είναι η λεμφοκυτική λευχαιμία P388. Ο καρκίνος αυτός εισάγεται ενδοπεριτονιακά (i.p.) σε ποντίκια BDF₁, ή CDF₁, με ένα ασκτικό υγρό. Το αντιδραστήριο που πρόκειται να δοκιμαστεί χορηγείται i.p. 24 ώρες μετά την εμφύτευση του όγκου και συνεχίζεται ημερησίως για 9 ακόμη ημέρες. Τα αποτελέσματα εκφράζονται με το δείκτη T/C ⁹. Το αν το αντιδραστήριο που δοκιμάστηκε έχει σημαντική αξία ή όχι, αποφασίζεται από μια συγκεκριμένη επιτροπή που ονομάζεται Επιτροπή DN2 (Decision Network Committee) με βάση το κριτήριο της τιμής του δείκτη T/C , που πρέπει να είναι ίση ή μεγαλύτερη του 175%^{9b, 10}.

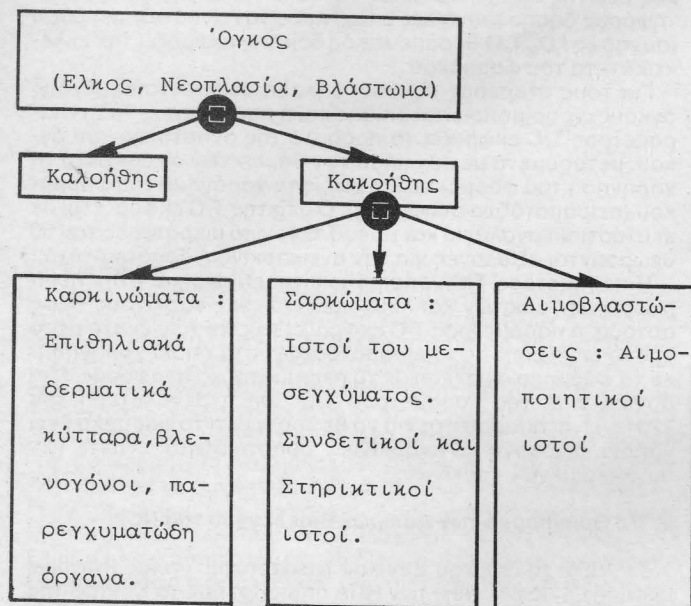
Άλλα καρκινικά συστήματα που χρησιμοποιούνται επίσης στο NCI για την εκτίμηση της αντικαρκινικής δραστηριότητας ενός φαρμάκου είναι:

- (α) Το μελανωτικό μελάνωμα (μελανοκαρκίνωμα B16). Το παραδεκτό κατώτερο όριο για ένωση με θετικό βιοέλεγχο είναι T/C 140% και 150%, προκειμένου να εγκριθεί από την επιτροπή DN2.
- (β) Η λυμφοειδής λευχαιμία L1210, με παραδεκτό κατώτερο όριο T/C 125% και 150%, για να εγκριθεί από τη DN2.
- (γ) Το κόλον 26, με παραδεκτό κατώτερο όριο T/C 130% και 140%, για να εγκριθεί από τη DN2.

5. Καρκίνος — Χαρακτηριστικά των Καρκινικών Κυττάρων.

Ο όρος καρκίνος περιλαμβάνει πολλές διαφορετικές

μεταξύ τους ασθένειες, που διαφέρουν η μια από την άλλη βιοχημικώς. Έτσι, οι 100 περίπου τύποι καρκίνων στον άνθρωπο είναι διαφορετικοί μεταξύ τους. Οι καρκίνοι είναι ομάδες κυττάρων που πολλαπλασιάζονται γρήγορα και αυξάνουν κατά ένα μη ελεγχόμενο τρόπο. Στο παρακάτω Σχήμα 1, δίνεται η γενική ονοματολογία των καρκίνων.



Σχήμα 1. Γενική ονοματολογία των όγκων.

Σημαντικό οδηγό στη χημειοθεραπεία του καρκίνου αποτελεί η πλήρης κατανόηση των βιοχημικών και μορφολογικών χαρακτηριστικών των καρκινικών κυττάρων, συγκρινόμενα μ' αυτά των φυσιολογικών. Όμως, παρά τον αμέτρητο αριθμό ερευνών που έχουν γίνει στο πεδίο αυτό, δεν έχει δοθεί ακόμη μια γενική απάντηση σε ό,τι αφορά την αρχή και τη διάχυση των όγκων. Αυτό οφείλεται ακριβώς στη μεγάλη ποικιλία των καρκίνων, που αναφέραμε προηγουμένως, αλλά και στο γεγονός ότι, ακόμα και σε συγκεκριμένο τύπο καρκίνου, υπάρχουν μερικοί διαφορετικοί υποπληθυσμοί κυττάρων (φαινότυποι) που μεταβάλλονται ανεξάρτητα κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του καρκίνου¹¹. Το γεγονός αυτό καθιστά δύσκολη, αν όχι αδύνατη, την ανακάλυψη κοινών σημείων χημικής προσβολής για όλους τους τύπους των καρκίνων και συνεπώς αδύνατη την ενιαία αντιμετώπισή τους με τη χημειοθεραπεία. Πέρα από την κύρια διαφορά μεταξύ των καρκινικών και των κανονικών κυττάρων, που αναφέρεται στην ταχύτητα πολλαπλασιασμού τους, υπάρχουν και μερικές άλλες διαφορές που μπορούν ν' αποτελέσουν μια περιορισμένη βάση για μια εκλεκτική χημειοθεραπεία του καρκίνου. Μερικά λοιπόν, από τα χαρακτηριστικά αυτά των καρκινικών κυττάρων δίνονται στον Πίνακα Ι.

ΠΙΝΑΚΑΣ Ι. Χαρακτηριστικά των καρκινικών κυττάρων σε σχέση με τα φυσιολογικά κύτταρα¹².

Ιδιότητες

Κυτταρικός μεταβολισμός και ενδοκυτταρικό περιβάλλον.

1. Αυξημένο περιεχόμενο μεθυλιωμένων νουκλεοσιδίων.

2. Διαφορετικά πρότυπα ενζύμων.
 - Αυξημένη δραστικότητα ενζύμων σύνθεσης του DNA και ελαττωμένη δραστικότητα ενζύμων καταβολισμού του DNA.
 - Απουσία συνθετάσης της ασπαραγίνης (διάφοροι τύποι λευχαιμίας).
 - Αυξημένη δραστικότητα των πρωτεολυτικών λυσοσομαλικών ενζύμων.
 - Ισχυρά ελαττωμένη δραστικότητα της Mn^{2+} υπεροξειδικής ντισμουτάσης.
3. Υψηλότερη απαίτηση για εξωγενή Zn^{2+} .
4. Χαμηλότερη συγκέντρωση Ca^{2+} και υψηλότερη συγκέντρωση K^+ .
5. Χαμηλότερο pH του κυτοπλάσματος (μετά από ένεση γλυκόζης).

Δομή και ιδιότητες μεμβράνης.

6. Μεγαλύτερη ταχύτητα ενδοκύτωσης.
7. Επηρεαζόμενα περιεχόμενα φωσφολιπιδίων.
8. Διαφορετικές γλυκοπρωτείνες (δέκτες λεκτίνης) της μεμβράνης.
9. Σχετιζόμενα με τον όγκο επιφανειακά αντιγόνα.

Ανάπτυξη κυττάρου και συμπεριφορά των κυττάρων στους ιστούς

10. Αναπαραγωγή ακρωτηριασμένων κυττάρων.
11. Χαμηλότερη αλληλουχία στους ιστούς.
12. Χαμηλότερη παρεμπόδιση επαφής.
13. Δραστικότητα μετάστασης.
14. «Κανότητα εισβολής» – δραστική διαπέραση μέσα σε άλλους ιστούς.

Θα πρέπει να σημειωθεί ότι τα χαρακτηριστικά αυτά δεν είναι κοινά για όλους τους τύπους των όγκων¹¹ και κατά συνέπεια, μια απόλυτα εξειδικευμένη χημειοθεραπεία των καρκινικών κυττάρων δεν έχει επιτευχθεί μέχρι σήμερα. Γενικά, όμως, ο στόχος όλων των αντικαρκινικών αντιδραστικών που χρησιμοποιούνται σήμερα κλινικώς, είναι η επιδιόρθωση των «ελαττωματικών» αυτών, θα λέγαμε, χαρακτηριστικών των καρκινικών κυττάρων μέσω διάφορων μηχανισμών, τους οποίους και θα συζητήσουμε σε επόμενο κεφάλαιο. Εδώ, απλώς θα ήθελα να αναφέρω ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα, αυτό της ασπαραγινάσης που χρησιμοποιείται ήδη στη χημειοθεραπεία ορισμένων λευχαιμιών. Τα λευχαιμικά αυτά κύτταρα δεν είναι ικανά να παράγουν ασπαραγίνη κι έτσι χρειάζεται να τους προσφερθεί από το περιβάλλον. Το ένζυμο ασπαραγινάση, που χρησιμοποιείται στην περίπτωση αυτή ως φάρμακο, αποσυνθέτει την ασπαραγίνη κι έτσι αποστερεί τα κύτταρα από μια ουσία που είναι βασική για τη βιοσύνθεση των πρωτεϊνών. Το παράδειγμα αυτό αναφέρεται στο σημείο 2 του Πίνακα Ι, που αφορά τα διαφορετικά πρότυπα ενζύμων.

6. Χημικές Ενώσεις με Αντικαρκινική Δραστικότητα.

Μέχρι σήμερα, ένας μεγάλος αριθμός ενώσεων που έχουν παρασκευαστεί συνθετικά ή έχουν απομονωθεί από φυσικά προϊόντα και ανήκουν σε μια μεγάλη ποικιλία τάξεων ενώσεων (οργανικές, οργανομεταλλικές, σύμπλοκες και πολυμερείς ενώσεις, αντιβιοτικά, ορμόνες, ιντερφερόνες και αντιμεταβολίτες) παρουσιάζουν μια αξιόλογη αντικαρκινική δραστικότητα. Πολλές από τις ενώσεις αυτές χρησιμοποιούνται ήδη κλινικά ως αντικαρκινικά φάρμακα με σημαντική επιτυχία. Τις τάξεις λοιπόν, αυτών των ενώσεων θα περιγράψουμε σε γενικές γραμμές στη συνέχεια, δίνοντας ταυτόχρονα και το μηχανισμό της αντικαρκινικής τους δραστικότητας. Προηγουμένως όμως, θα ήθελα να τονίσω πως τα περισσότερα χρησιμοποιούμενα αντικαρκινικά αντιδραστήρια

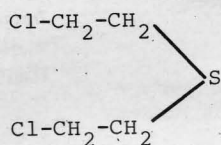
μπορούν να θεωρηθούν ως φάρμακα που δρουν στο μοριακό κι όχι στο κυτταρικό επίπεδο. Για να το καταλάβουμε αυτό, ας φανταστούμε ένα φάρμακο «φονέα κυττάρων» που εισέρχεται στο κύτταρο και προκαλεί διασταυρούμενη ζεύξη (cross-link) του DNA ή αναστέλλει τη δράση ενός ενζύμου-κλειδί. Έτσι, διαταράσσεται ο μεταβολισμός του κυττάρου σε μοριακό επίπεδο και το περιεχόμενο του κυττάρου καταστρέφεται, προκαλώντας μια σειρά γεγονότων. Ο «θάνατος», δηλαδή η καταστροφή του κυττάρου είναι το τελικό αποτέλεσμα μιας σειράς χημικών αντιδράσεων. Τα φάρμακα αυτού του τύπου μπορούν να ονομαστούν φάρμακα που δρουν σε μοριακό επίπεδο. Από την άλλη μεριά, η φύση καταπολεμά τα καρκινικά κύτταρα με διαφορετικό τρόπο: το ανοσολογικό σύστημα αναγνωρίζει τα εκφυλισμένα κύτταρα, οπότε τα αντισώματα μαζί με σύμπλοκες πρωτεΐνες ή, εναλλακτικά, κύτταρα «φονιάδες» αντιδρούν και καταστρέφουν τη μεμβράνη του καρκινικού κυττάρου. Η καταστροφή της μεμβράνης, αν και ίσως προκαλείται χημικά (π.χ. με αντιδραστήρια αποσταθεροποίησης της μεμβράνης), είναι τελικά ένα φυσικό φαινόμενο. Το περιεχόμενο του κυττάρου δεν μπορεί πλέον να υπάρξει αφού η μεμβράνη που το χωρίζει από το περιβάλλον έχει καταστραφεί. Συστήματα τα οποία δρουν κατ' αυτόν τον τρόπο, καταστρέφουν τα κύτταρα σαν σύνολο και μπορούν να ονομαστούν αντικαρκινικά αντιδραστήρια που δρουν σε κυτταρικό επίπεδο. Τα αντικαρκινικά αντιδραστήρια αυτού του τύπου έχουν προσελκύσει το ενδιαφέρον πολλών ερευνητών και πιστεύεται πως θα συμβάλλουν σημαντικά στον αγώνα κατά του καρκίνου. Στο άρθρο όμως αυτό, θα περιοριστούμε μόνο στα αντικαρκινικά αντιδραστήρια που δρουν σε μοριακό επίπεδο.

A. Οργανικά Αντικαρκινικά Αντιδραστήρια.

Οι σπουδαιότερες τάξεις οργανικών αντικαρκινικών αντιδραστηρίων είναι οι παρακάτω:

(i) Παράγωγα της δισ-(2-χλωρο-αιθυλ)-αμίνης¹³

Πρόκειται για τα αζωτούχα παράγωγα του πολύ γνωστού από τον πρώτο παγκόσμιο πόλεμο αερίου μουστάρδας (mustard gas), (1), που χρησιμοποιήθηκε ως ένα δηλητηριώδες πολεμικό χημικό αέριο και φέρει το όνομα S-Lost,

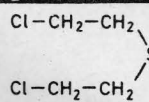
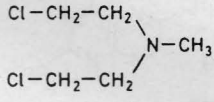
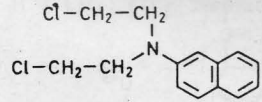
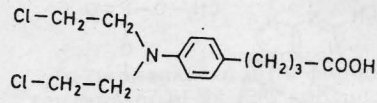
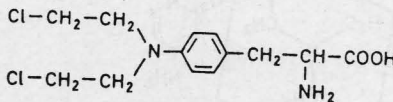
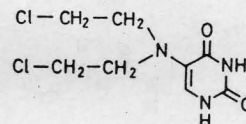
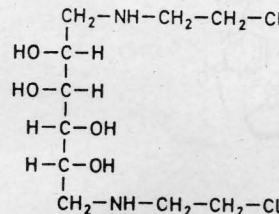
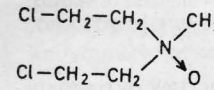
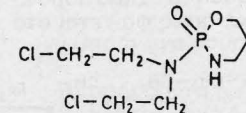
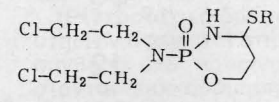
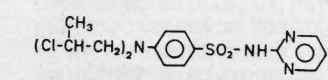


S-Lost

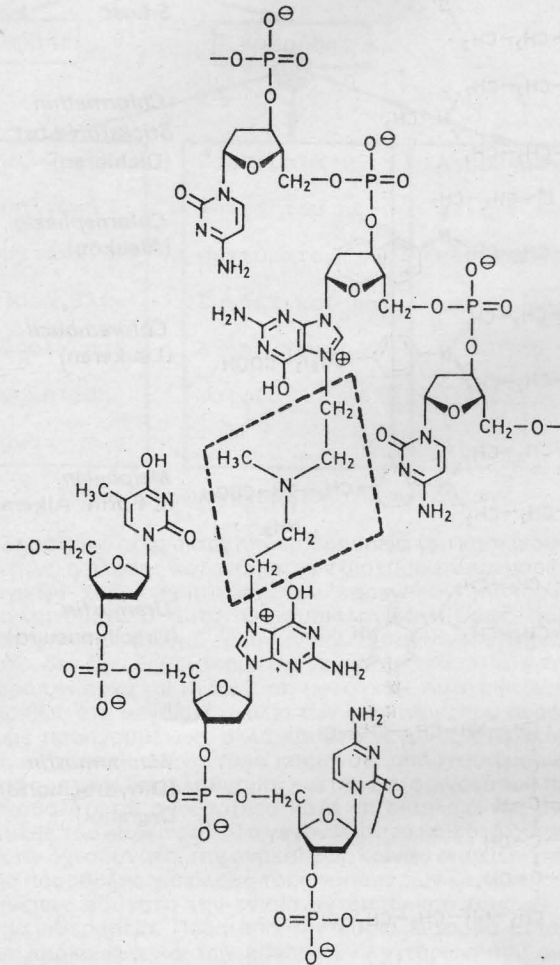
(1)

Τα κυριότερα από τα αζωτούχα αυτά παράγωγα δίνονται στον Πίνακα II μαζί με τα εμπορικά τους ονόματα.

ΠΙΝΑΚΑΣ II Αντικαρκινικά παράγωγα της δισ-(2-χλωρο-αιθυλ)-αμίνης.

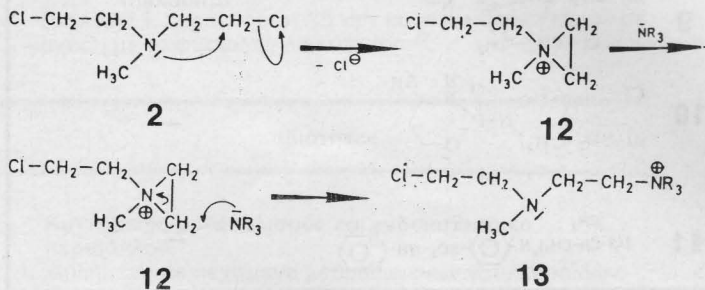
ΤΥΠΟΣ	ΟΝΟΜΑΣΙΑ
1 	S-Lost
2 	Chlormethin Stickstoff-Lost (Dichloren)
3 	Chlornaphazin (Aleukon)
4 	Chlorambucil (Leukeran)
5 	Melphalan (L-Form: Alkeran)
6 	Uramustin (Uracil-mustard)
7 	Mannomustin (Dihydrochlorid: Degranol)
8 	Mechlorethaminoxid N-Lost-N-oxid (Mitomen)
9 	Cyclophosphamid (Endoxan)
10 	-
11 	-

Ο μηχανισμός της αντικαρκινικής δράσης των φαρμάκων της τάξης αυτής στηρίζεται στην υπόθεση της «διασταυρούμενης ζεύξης» του DNA, που έχει σαν αποτέλεσμα την παρεμπόδιση της διαίρεσης των κυττάρων. Η διασταυρούμενη αυτή ζεύξη πετυχαίνεται με την αλκυλίωση του DNA, γι' αυτό και τα αντικαρκινικά αυτά αντιδραστήρια ονομάζονται γενικά αλκυλιωτικά αντικαρκινικά αντιδραστήρια. Ο τρόπος της διασταυρούμενης ζεύξης του DNA, ως αποτέλεσμα της αλκυλίωσης του από τα αντικαρκινικά αντιδραστήρια της τάξης αυτής, δίνεται στο Σχήμα 2.



Σχήμα 2. Διασταυρούμενη ζεύξη του DNA ως αποτέλεσμα της αλκυλίωσής του από το αντικαρκινικό αντιδραστήριο Chlormethin.

Ο μηχανισμός της αλκυλιωτικής δράσης των αντικαρκινικών αυτών φαρμάκων ερμηνεύεται με βάση το σχηματισμό ενός ενδιάμεσου αζιριδωνιακού σταδίου, όπως φαίνεται στο παρακάτω σχήμα:



Τα αντικαρκινικά αυτά φάρμακα, είναι δραστικά έναντι των καρκίνων: καρκίνος του Hodgkin (λύμφωμα), όγκος του Burkitt (λύμφωμα), οξείες λευχαιμίες (μυελοτικές και λυμφοκυτικές), καρκίνος μαστού, καρκίνωμα ωοθηκών, καρκίνος της μήτρας, καρκίνος πνευμόνων, μελάνωμα και καρκίνος του τραχήλου της μήτρας.

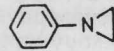
(ii) Αζιριδίνη και παράγωγα.¹³

Τα παράγωγα της αζιριδίνης (14)

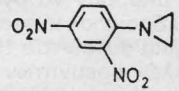


(14)

και κυρίως τα υποκατεστημένα παράγωγά τους, που φέρουν υποκαταστάτες δέκτες ηλεκτρονίων, όπως π.χ. η φαινυλαζιριδίνη (15) και η 2,4-δινιτρο-φαινυλ-αζιριδίνη (16), παρουσιάζουν αξιόλογη κυτταρική δράση.



(15)



(16)

Τα παράγωγα αυτά, καθώς επίσης και άλλα παράγωγα, ορισμένα από τα οποία δίνονται στον Πίνακα III, ανήκουν στα αλκυλιωτικά αντικαρκινικά αντιδραστήρια κι έχουν επίδραση στους προαναφερθέντες για τα παράγωγα της δισ-(2-χλωρο-αιθυλ)-αμίνης καρκίνους, με ανάλογο μηχανισμό δράσης.

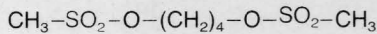
ΠΙΝΑΚΑΣ III. Μερικά αντικαρκινικά παράγωγα της αζιριδίνης.

ΤΥΠΟΣ	ΟΝΟΜΑΣΙΑ
	<i>Tretamin</i> , TEM (Triamelin, Triäthylenmelamin)
	<i>Thiotepa</i> (Thio-TEPA, Tifosyl)
	<i>Triaziquon</i> (Trenimon)
	<i>Mitomycin C</i> (Mitomycin)

Στα παράγωγα της αζιριδίνης ανήκει και το αντιβιοτικό Mitomycin C (20) που παρουσιάζει σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα.

(iii) Εστέρες του μεθυλοσουλφονικού οξέος.

Οι εστέρες του μεθυλοσουλφονικού οξέος, CH₃SO₂OH, με κυριότερο αντιπρόσωπο το διεστέρα του 1,4-διυδροξυ-βουτανίου (21), παρουσιάζουν επίσης αξιόλογη αντικαρκινική δραστηριότητα.



21

Και η τάξη αυτή των χημικών αντικαρκινικών αντιδραστηρίων ανήκει στα αλκυλιωτικά αντικαρκινικά φάρμακα που προκαλούν αναστολή στη διαίρεση των κυττάρων με βάση την υπόθεση της «διασταυρούμενης ζεύξης» του DNA. Ο διεστέρας του 1,4-διυδροξυ-βουτανίου ή Busulfan χρησιμοποιείται για τη θεραπεία χρόνιων μυελοκυτικών λευχαιμιών με το εμπορικό όνομα Myloran.

(iv) N-αλκυλο-N-νιτροζο-ουρία και τα παράγωγά της.¹³

Η τάξη αυτή των αντικαρκινικών χημικών αντιδραστηρίων ανακαλύφθηκε το 1959 με τη διαπίστωση της αντιλευχαιμικής δραστηριότητας της N-μεθυλο-N-νιτρο-N-νιτροζο-γουανιδίνης (22). Μερικά παράγωγα της τάξης αυτής, που έχουν χρησιμοποιηθεί ως αντικαρκινικά φάρμακα, δίνονται στον Πίνακα IV.

ΤΥΠΟΣ	ΟΝΟΜΑΣΙΑ
	<i>N</i> -Methyl- <i>N'</i> -nitro- <i>N</i> -nitroso-guanidin
	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -nitroso-harnstoff
	<i>N,N'</i> -Bis[2-chloroethyl]- <i>N</i> -nitroso-harnstoff, BCNU
	<i>N</i> -(2-Chloroethyl)- <i>N'</i> -cyclohexyl- <i>N</i> -nitroso-harnstoff, CCNU
	Streptozotocin

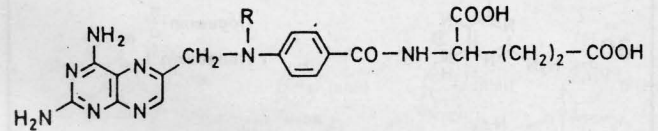
ΠΙΝΑΚΑΣ IV. Μερικά αντικαρκινικά παράγωγα της N-αλκυλο-N-νιτροζο-ουρίας.

Αν και ο μηχανισμός της αντικαρκινικής δραστηριότητας των αντιδραστηρίων αυτών δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος, πιστεύεται ότι και τα αντιδραστήρια αυτά δρουν ως αλ-

κυλιωτικά αντικαρκινικά φάρμακα, μέσω προϊόντων υδρόλυσής τους. Στην κατηγορία των αντικαρκινικών αυτών φαρμάκων ανήκει και το αντιβιοτικό Streptozotocin

(v) Ανάλογα του φολικού οξέος.¹³

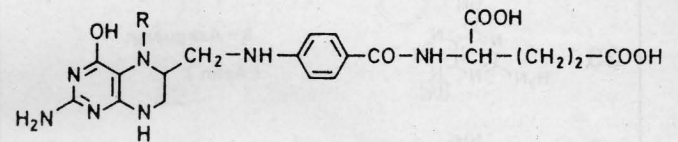
Τα παράγωγα του φολικού οξέος, όπως το Methotrexat (27α) και η Aminopterin (27β), παρουσιάζουν σημαντική κυτοστατική δράση.



R = CH₃: (α) *Methotrexat* R = H: (β) *Aminopterin*

27

Τα αντικαρκινικά αυτά φάρμακα δρουν ως ανταγωνιστές του φολικού οξέος (28), παρεμποδίζοντας έτσι το μηχανισμό σύνθεσης των δομικών μονάδων των νουκλεονικών οξέων.



R = CHO: *Leucovorin*
Folinsäure

28

Το Methotrexat χρησιμοποιείται για τη θεραπεία οξείων λευχαιμιών και καρκίνων του χοριοειδούς.

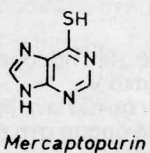
(vi) Παράγωγα πουρίνης και ανάλογα.¹³

Τα σπουδαιότερα παράγωγα της πουρίνης, που παρουσιάζουν κυτοστατική δράση, δίνονται στον Πίνακα V.

Η κυτοστατική δράση των αντικαρκινικών αυτών αντιδραστηρίων οφείλεται στην ανταγωνιστική τους δράση στη βιοσύνθεση των πουρινονουκλεοτιδίων. Επιπλέον, δεν υφίστανται αποικοδόμηση μόνο τα αντίστοιχα ένζυμα, αλλά ανοικοδομούνται και τα συνθετικά αυτά προϊόντα σε RNA και DNA, τα οποία όμως, ως μεταφορείς λανθασμένων πληροφοριών, προκαλούν το θάνατο των κυττάρων. Τα παράγωγα αυτά για να παρουσιάσουν την κυτοστατική τους δραστηριότητα θα πρέπει να μετατραπούν in vivo στα αντίστοιχα νουκλεοτίδια, όπως π.χ.

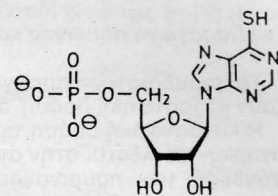
ΠΙΝΑΚΑΣ V. Αντικαρκινικά παράγωγα της πουρίνης.

ΤΥΠΟΣ	ονομασία
	<i>Mercaptopurin</i> (Purinethol)
	<i>Thioguanin</i> (Thioguanin)
	<i>Azathioprin</i> (Imuran)
	<i>Thiampirin</i> (Guaneran)
	8-Azaguanin (Azan)
	8-Aza-9-desaza-adenin
	<i>Puromycin</i> (Puromycin)



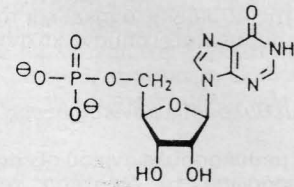
29

in vivo



36

Η ομοιότητα των νουκλεοτιδίων αυτών με τα φυσικά νουκλεοτίδια, όπως π.χ. η 5-φωσφορική-ινωσίνη (37), εξηγεί το αντιμεταβολικό τους αποτέλεσμα.



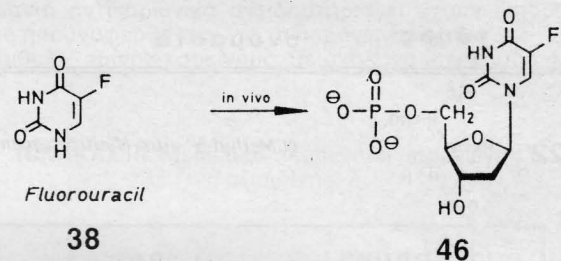
37

Η μερκαπτοπουρίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία οξείων λευχαιμιών και καρκίνων του χοριοειδούς.

(vii) Παράγωγα πυριμιδίνης και ανάλογα.¹³

Τα σπουδαιότερα παράγωγα της πυριμιδίνης που εμφανίζουν αξιόλογη κυτοστατική δράση και χρησιμοποιούνται ως αντικαρκινικά φάρμακα δίνονται στον Πίνακα VI.

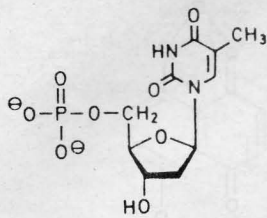
Ο μηχανισμός της αντικαρκινικής δράσης των παραγώγων της πυριμιδίνης είναι ανάλογος μ' αυτόν των παραγώγων της πουρίνης. Συγκεκριμένα, τα παράγωγα αυτά δρουν ανταγωνιστικά στη βιοσύνθεση πυριμιδινονουκλεοτιδίων. Η μετατροπή τους in vivo σε νουκλεοτίδια αποτελεί απαραίτητο στάδιο για την εμφάνιση της κυτοστατικής δραστηριότητάς τους, όπως π.χ.



ΠΙΝΑΚΑΣ VI. Αντικαρκινικά παράγωγα της πυριμιδίνης

ΤΥΠΟΣ	ονομασία	ΤΥΠΟΣ	ονομασία
	<i>Fluorouracil</i> (Fluoro-uracil "Roche")		<i>Cytarabin</i> (Cytosar)
	<i>Floxuridin</i> (Floxuridine)		<i>Idoxuridin</i> (Idexur)
	<i>Trifluorothymidin</i>		<i>Virazol</i>
	<i>6-Azauridin</i>		<i>Flucytosin</i>

Και τα νουκλεοτίδια αυτά μοιάζουν με τα φυσικά νουκλεοτίδια, όπως είναι π.χ. η 5-φωσφορική θυμιδίνη (47)

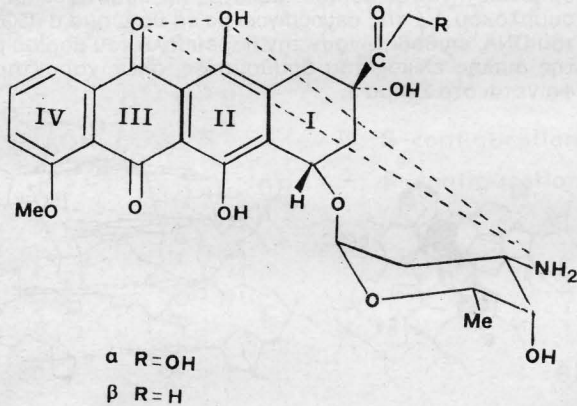


47

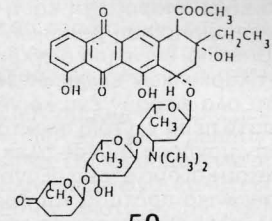
Τα αντικαρκινικά φάρμακα της τάξης αυτής χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία των καρκίνων: οξείες λευχαιμίες, καρκίνωμα μαστών, καρκίνος ωθηκών, καρκινώματα στομάχου, ήπατος και παγκρέατος.

(viii) Κινόνες και παράγωγα.^{14,15}

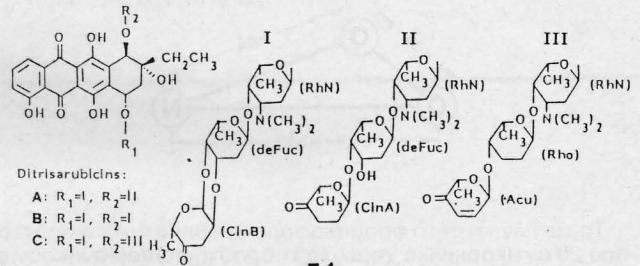
Οι κινόνες και τα παράγωγά τους, τόσο τα συνθετικά όσο κι αυτά που λαμβάνονται από φυσικά προϊόντα, αποτελούν ίσως μια από τις σπουδαιότερες τάξεις αντικαρκινικών χημικών αντιδραστηρίων. Στην τάξη αυτή των φαρμάκων ανήκει μια ομάδα αντιβιοτικών, τα τετρακυκλικά αντιβιοτικά της ανθρακυκλίνης, τα οποία παρουσιάζουν ιδιαίτερα αξιόλογη αντικαρκινική δραστηριότητα έναντι διαφόρων όγκων, όπως λευχαιμίες, μελανώματα, κόλον, κ.ά. Μεταξύ των αντιβιοτικών αυτών, θα αναφέρουμε την adriamycin (48a), γνωστή και ως doxorubicin, τη daunomycin (48b), γνωστή και ως daunorubicin, τη decilorubicin (49), την aclacinomycin (50), τις ditrisarubicins (51), την baumycin A1 (52), την theprubicin (53), κ.α.



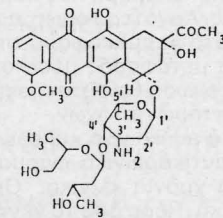
48



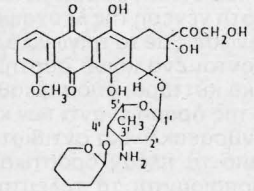
50



51

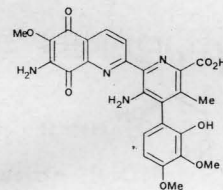


52

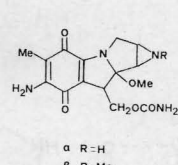


53

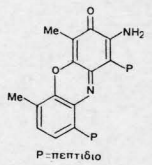
Επίσης, στα κινονικά παράγωγα ανήκουν και τα αντιβιοτικά streptonigrin (54), mitomycin C (55a), profiromycin (55b) και οι actinomycins (56) που παρουσιάζουν επίσης σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα.



54

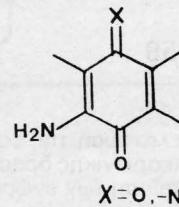


55



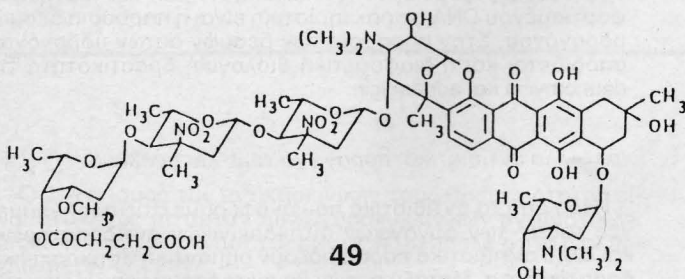
56

Τα τελευταία αυτά αντιβιοτικά περιέχουν στο μόριό τους το χαρακτηριστικό κινονικό σύστημα (57), το οποίο θεωρήθηκε αρχικά ως το φαρμακοφόρο.



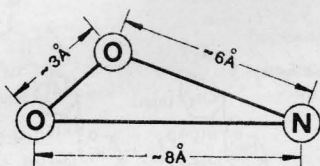
57

Αργότερα όμως, με τη σύνθεση κι άλλων ενώσεων που περιέχουν τη δομική αυτή μονάδα, αποδείχτηκε ότι η ομάδα



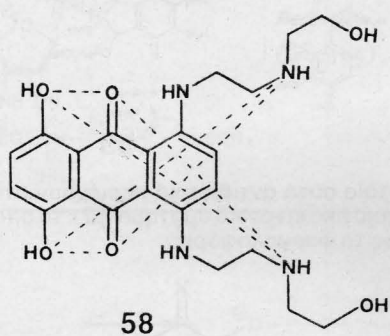
49

αυτή δεν είναι ο μόνος παράγων για την αντικαρκινική δραστηριότητα, αλλά είναι απαραίτητη και η παρουσία άλλων ομάδων. Με τη χρησιμοποίηση μοριακών μοντέλων Briegleb-Stuart, CPK και Dreiding, έγινε μια συγκριτική μελέτη της δομής πολλών αντικαρκινικών ενώσεων της τάξης αυτής και διαπιστώθηκε ότι όλα φέρουν ένα κοινό φαρμακοφόρο. Το φαρμακοφόρο αυτό περιέχει τρία ηλεκτρικώς αρνητικά άτομα (με τουλάχιστον έναν μονήρες ζεύγος ηλεκτρονίων το καθένα) – ένα άτομο αζώτου και δυο άτομα οξυγόνου – τα οποία σχηματίζουν ένα τριγωνικό πρότυπο και χωρίζονται το ένα από το άλλο με κατάλληλες ενδοατομικές αποστάσεις που δίνονται στο παρακάτω σχήμα:

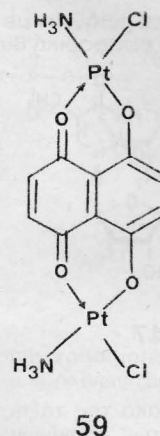


Το τριγωνικό αυτό φαρμακοφόρο βρέθηκε σε περισσότερα από 20 αντικαρκινικά χημικά αντιδραστήρια που ανήκουν σε τελείως διαφορετικές τάξεις ενώσεων. Αρχικά θεωρήθηκε ότι το τριγωνικό αυτό φαρμακοφόρο αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα για τη σύνδεση του φαρμάκου με τις κατάλληλες θέσεις του δείκτη σε ορισμένα βιοπολυμερή που λαμβάνουν μέρος στη γένεση της λευχαιμίας. Αργότερα όμως, προτάθηκε ότι ενώσεις με το τριγωνικό αυτό φαρμακοφόρο, απλά διαμοιράζονται ένα κοινό σύστημα μεταφοράς μέσα στα νεοπλαστικά κύτταρα, όπου η κάθε ένωση θα εξασκήσει τη βιολογική της δράση έναντι των κυττάρων-στόχων.

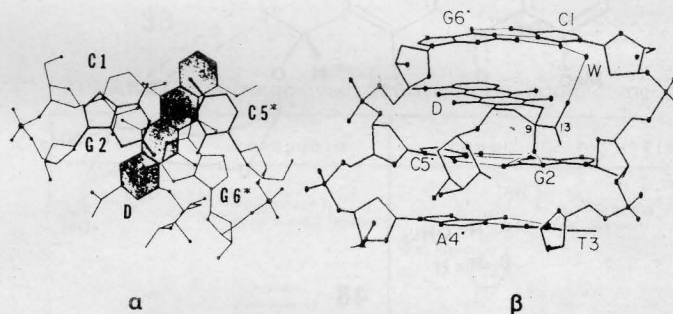
Τα ανθρακυκλινικά αντιβιοτικά adriamycin και daunomycin είναι από τα πλέον δραστήρια αντικαρκινικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται τα τελευταία χρόνια κλινικά. Όμως, τα φάρμακα αυτά είναι μάλλον τοξικά. Πέρα από το γεγονός ότι προκαλούν στοματίτιδα, αλοπεκία, ναυτία, εμμετό, κ.ά. προκαλούν και ανεπανόρθωτες καρδιακές βλάβες. Το τελευταίο αυτό, πιστεύεται ότι οφείλεται στην ύπαρξη του αμινοσακχάρου στο μόριο των αντιβιοτικών αυτών. Για το λόγο αυτό, έχουν συντεθεί νέες ενώσεις που στη θέση του αμινοσακχάρου περιέχουν άλλες ομάδες και οι οποίες πραγματικά έδειξαν ανάλογη αντικαρκινική δραστηριότητα με πολύ μειωμένη όμως χημική τοξικότητα. Οι ενώσεις αυτές αντιστοιχούν στο γενικό τύπο (58).



Επίσης, σημαντική ελάττωση της τοξικότητας, με ταυτόχρονη αύξηση της αντικαρκινικής δραστηριότητας, προκύπτει και από τη συμπλοκοποίηση των ενώσεων αυτού του τύπου με λευκόχρυσο. Μια ένωση μοντέλο της νέας αυτής τάξης αντικαρκινικών φαρμάκων, που αντιστοιχεί στο γενικό τύπο (59), έχει παρασκευαστεί πρόσφατα¹⁶ και έδειξε αξιολογικά αντικαρκινικά αποτελέσματα έναντι διαφόρων όγκων, σε συνδυασμό με πολύ μειωμένη ταξικότητα.



Παρά το γεγονός ότι η daunomycin και η adriamycin έχουν ανάλογη δομή, παρουσιάζουν τελείως διαφορετικές βιολογικές δραστηριότητες. Η daunomycin χρησιμοποιείται στη θεραπεία των λευχαιμιών, ενώ η adriamycin χρησιμοποιείται στη θεραπεία στερεών όγκων. Ο μηχανισμός της αντικαρκινικής δραστηριότητας των ανθρακυκλινικών αντιβιοτικών είναι γενικά κοινός και φαίνεται να οφείλεται στην ικανότητα των επιπέδων αυτών μορίων να δρουν ως παρεμβολείς (intercalators) στη διπλή έλικα του DNA. Στην περίπτωση της daunomycin, ο κορεσμός πετυχαίνεται για ένα μόριο daunomycin ανά τρία ζεύγη βάσης. Αν κι έχουν προταθεί πολλά μοντέλα για τον τρόπο αλληλεπίδρασης αυτών των μορίων με το DNA, δεν υπάρχει όμως κάποιο τελικό συμπέρασμα. Συγκεκριμένα, δεν έχει γίνει σαφές γιατί διάφορες τροποποιήσεις του δακτυλίου I έχουν σημαντικό αποτέλεσμα στη βιολογική δραστηριότητα του μορίου. Μελέτες της κρυσταλλικής δομής συμπλόκου 1:1 της daunomycin με το θραύσμα d (CGTAGG) του DNA, επιβεβαιώνουν την παρεμβολή του μορίου μεταξύ της διπλής έλικας του θραύσματος, όπως χαρακτηριστικά φαίνεται στο Σχήμα 3.



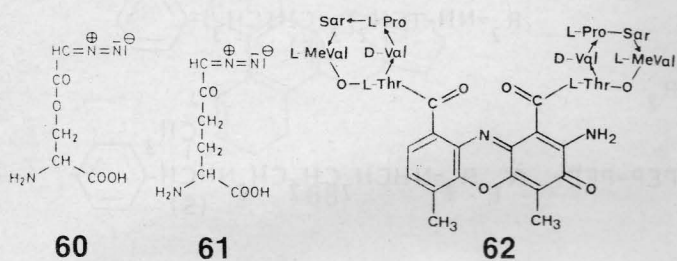
Σχήμα 3.

Εκτός από τις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ της θετικώς φορτισμένης daunomycin και του αρνητικώς φορτισμένου DNA, χαρακτηριστική είναι η παρουσία δεσμών υδρογόνου. Στην παρουσία των δεσμών αυτών υδρογόνου, αποδίδεται και η διαφορετική βιολογική δραστηριότητα της daunomycin και adriamycin.

(ix) Άλλα αντιβιοτικά, παράγωγά τους και ανάλογα.¹³⁻¹⁵

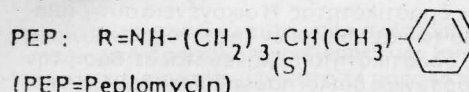
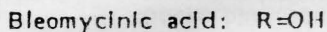
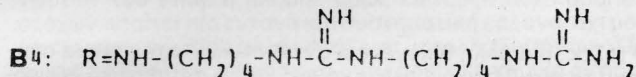
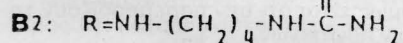
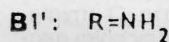
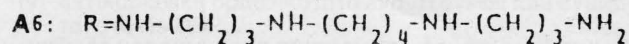
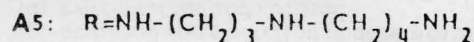
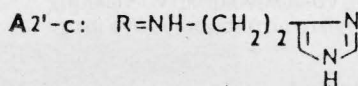
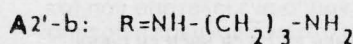
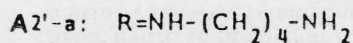
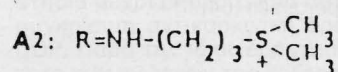
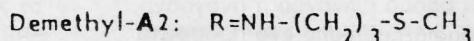
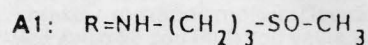
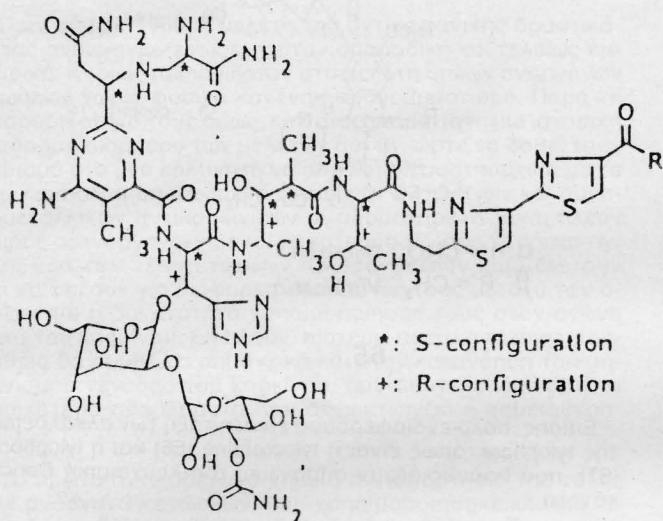
Πέρα από τα αντιβιοτικά που αναφέραμε στις προηγούμενες τάξεις των οργανικών αντικαρκινικών αντιδραστηρίων και άλλα αντιβιοτικά παρουσιάζουν σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα. Μεταξύ αυτών θα αναφέρουμε την L-azaserin

(60), την 6-Diazo-5-oxo-L-norleucin ή «DON» (61) και τη Dautinomycin ή Actinomycin D (62).



Τα δυο πρώτα αντιβιοτικά δρουν ανταγωνιστικά προς τη γλουταμίνη, η οποία χρησιμεύει για τη μεταφορά των αμινομάδων στα ενδιάμεσα στάδια σύνθεσης των RNA και DNA, ενώ η Dautinomycin ενώνεται αντιστρεπτά με το DNA και παρεμποδίζει τη μεταφορά πληροφοριών στο RNA.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει μια μεγάλη τάξη από 65 και περισσότερα αντιβιοτικά, που η μελέτη της αντικαρκινικής τους δραστηριότητας έδειξε σημαντικά αποτελέσματα, τα οποία σε πολλές περιπτώσεις είναι καλύτερα απ' αυτά της adriamycin. Μια ομάδα αντιβιοτικών της τάξης αυτής αποτελούν οι bleomycins (63), που είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικές για τη θεραπεία των καρκίνων: δέρματος, λαιμού, κεφαλής και τραχήλου της μήτρας.

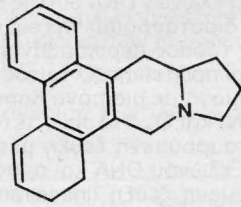


(PEP=Peplomycin)

63

Ο μηχανισμός της αντικαρκινικής τους δραστηριότητας είναι ανάλογος με αυτόν των ανθρακυκλικών αντιβιοτικών, δηλαδή και τα μόρια αυτά δρουν ως παρεμβολείς στο διπλής-έλικας DNA.

Με βάση το μηχανισμό αυτό, έχουν σχεδιαστεί και παρασκευαστεί πολλά άλλα παράγωγα των bleomycins, όπως αυτά που φαίνονται στο Σχήμα 4, πολλά από τα οποία έδωσαν ακόμα καλύτερα αποτελέσματα.



68

Β. Σύμπλοκα και Οργανομεταλλικά Αντικαρκινικά Αντιδραστήρια.¹⁸⁻²²

Η συστηματική έρευνα της αντικαρκινικής δραστηριότητας συμπλόκων και οργανομεταλλικών ενώσεων άρχισε το 1969 με την ανακάλυψη από τον Β. Rosenberg της αντικαρκινικής δραστηριότητας του συμπλόκου cis-διαμινο-διχλωρο-λευκοχρύσου (cis-DDP). Η σύμπλοκη αυτή ένωση αποτελεί σήμερα ένα από τα ισχυρότερα αντικαρκινικά φάρμακα που διαθέτει το οπλοστάσιο της χημειοθεραπείας του καρκίνου, χρησιμοποιούμενη κλινικά εδώ και 15 περίπου χρόνια με το εμπορικό όνομα Platinol[®]. Έτσι, δίκαια το 1969 θεωρείται σαν το έτος σταθμός στη χημειοθεραπεία του καρκίνου.

Πριν από το 1969, η μελέτη της αντικαρκινικής δραστηριότητας ανόργανων ενώσεων ήταν σποραδική και τελείως εμπειρική. Κυρίως περιοριζόταν στη μελέτη απλών ανόργανων ενώσεων χωρίς φυσικά κανέναν προγραμματισμό. Παρά τη σποραδικότητά τους όμως, κρίνεται απαραίτητη μια ιστορική διαδρομή διαμέσου των μελετών αυτών, ώστε να δοθεί το ερέθισμα στο νέο ερευνητή να ασχοληθεί συστηματικά με το νέο και πολλά υποσχόμενο πεδίο των ανόργανων και οργανομεταλλικών αντικαρκινικών αντιδραστηρίων. Είναι πλέον καιρός οι ανόργανοι χημικοί να κατεβάσουν από τα ράφια την πληθώρα των νέων ενώσεων που συνθέτουν και μελετούν και να ψάξουν για διάφορες εφαρμογές τους μεταξύ των οποίων και η δυνατότητα χρησιμοποίησής τους στον αγώνα κατά του καρκίνου. Επιπλέον, πιστεύω πως μια τέτοια προσπάθεια θα συμβάλει σημαντικά και στην κατανόηση του μηχανισμού γένεσης του καρκίνου, που αποτελεί ένα από τα βασικότερα προβλήματα που αντιμετωπίζει η χημειοθεραπεία.

Το πρώτο αντικαρκινικό χημικό αντιδραστήριο της τάξης των ανόργανων ενώσεων, που χρησιμοποιήθηκε κλινικά, αποτελεί το διάλυμα Fowler, δηλαδή ένα σύστημα διασποράς αρσενικού μολύβδου σε βενζόλιο. Επίσης, το αρσενικό, με τη μορφή του αρσενικόδους νατρίου ή καλίου και άλλων οργανοαρσενικών ενώσεων, δοκιμάστηκε με ικανοποιητική επιτυχία έναντι λευχαιμιών και χρησιμοποιείται σε μικρή έκταση ακόμα και σήμερα. Ανάλογα ικανοποιητικά αποτελέσματα έδωσε και το στοιχειακό γερμάνιο έναντι αυθόρμητων όγκων σε ποντίκια.

Η πρώτη εκτεταμένη έρευνα της αντικαρκινικής δραστηριότητας ανόργανων ενώσεων έγινε το 1931 από τους Collier και Krause. Περίπου 64 ανόργανες ενώσεις - οξειδία, αλογονίδια, κυανίδια και αμινοενώσεις - δοκιμάστηκαν έναντι καρκίνου του Ehrlich, χωρίς όμως να δοθούν ποσοτικά αποτελέσματα. Ακολούθησε, το 1947, η μελέτη φθαλικών συμπλόκων του Co, Ni, Fe, Mn και Cu στη βαθμίδα οξειδωσης +2 και διαπιστώθηκε κάποια αντικαρκινική δραστηριότητα έναντι λευχαιμιών και άλλων στερεών όγκων. Επίσης, διάφορα απλά άλατα του Cu²⁺, όπως π.χ. ο CuSO₄ και οι συμπλοκές ενώσεις του με διμεθυλογλυοξίμη και θειοσεμικαρβαζόνες, δοκιμάστηκαν από πολύ νωρίς ως αντικαρκινικά φάρμακα με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Το 1957, οι Balo και Bangu αναφέρουν ότι παρασκεύασαν 50 περίπου διαφορετικά σύμπλοκα

των μεταλλικών ιόντων, που απαντούν σε ένζυμα, με ασκορβικό οξύ και άλλα καρβοξυλικά οξέα που αποτελούν μεταβολίτες στον κύκλο του Krebs ως ligands. Μόνο για τρία όμως, από τα σύμπλοκα αυτά και συγκεκριμένα για τα σύμπλοκα του Fe και Cd με ασκορβικό οξύ και το σύμπλοκο του Mn με μηλονικό οξύ, δίνουν αποτελέσματα των δοκιμών τους ως αντικαρκινικών φαρμάκων. Από αυτά, μόνο το σύμπλοκο του Mn έδειξε αξιόλογη αντικαρκινική δραστηριότητα και ταυτόχρονα μειωμένη τοξικότητα. Τέλος, ο ZnCl₂ βρέθηκε να έχει σημαντική κυττατοστατική δράση έναντι καρκίνων του δέρματος και χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με χειρουργική επέμβαση (τεχνική Mohr).

Στη συνέχεια, θα περιγράψουμε σε γενικές γραμμές τις σπουδαιότερες τάξεις συμπλόκων και οργανομεταλλικών ενώσεων που παρουσιάζουν σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα και χρησιμοποιούνται κλινικά.

(i) Σύμπλοκες ενώσεις του Λευκοχρύσου.¹⁸⁻²¹

Οι σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II), με κύριο αντιπρόσωπο το cis-DDP, αποτελούν τη σπουδαιότερη τάξη αντικαρκινικών χημικών αντιδραστηρίων. Περισσότερες από 1300 σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II) του γενικού τύπου PtX₂(Am)₂, όπου X = ανόργανη ή οργανική ομάδα και Am = αμίνη, έχουν παρασκευαστεί και δοκιμαστεί ως αντικαρκινικά χημικά αντιδραστήρια μέχρι σήμερα. Από αυτές, 70 περίπου παρουσιάζουν συγκρίσιμη αντικαρκινική δραστηριότητα μ' εκείνη του cis-DDP. Παρά την ιδιαίτερα αξιόλογη αντικαρκινική δραστηριότητα των ενώσεων της τάξης αυτής έναντι ενός ευρέος φάσματος καρκίνων, εξακολουθεί να παραμένει, ακόμα και σήμερα, άλυτο το πρόβλημα της τοξικότητας (νεφροτοξικότητα) που αποτελεί ένα σημαντικό μειονέκτημα. Γι' αυτό και η σημερινή έρευνα πάνω στο πολύ ενδιαφέρον αυτό πεδίο των χημικών αντικαρκινικών αντιδραστηρίων του Pt(II) κατευθύνεται στους παρακάτω στόχους:

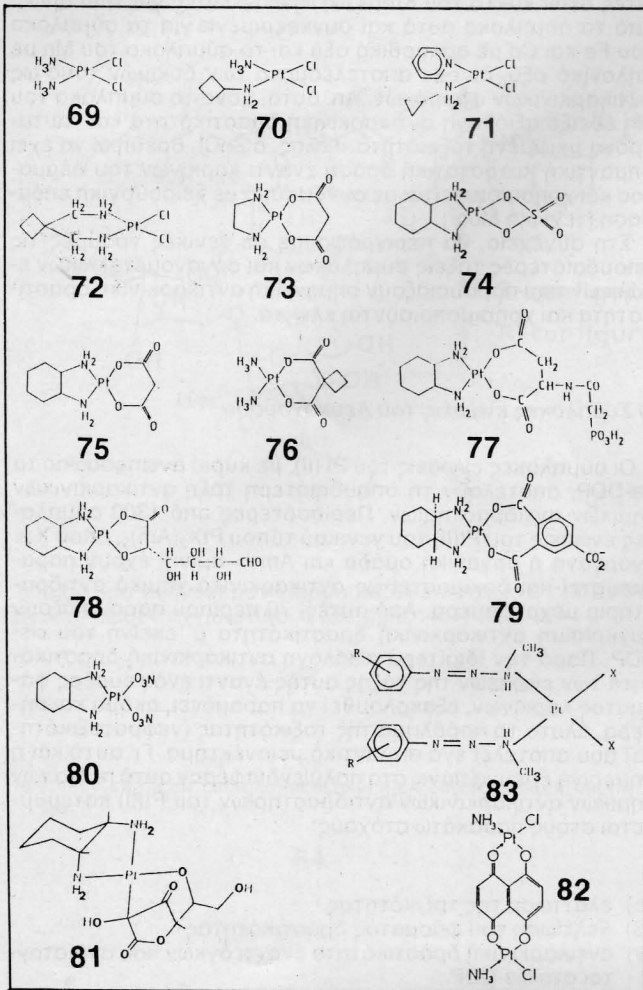
- (α) ελάττωση της τοξικότητας
- (β) βελτίωση του φάσματος δραστηριότητας
- (γ) αντικαρκινική δραστηριότητα έναντι όγκων που ανθίστανται στο cis-DDP.

Μπορούμε να πούμε πως έχουν γίνει σημαντικά βήματα ως προς την κατεύθυνση αυτή με τη σύνθεση νέων ανάλογων ενώσεων του Pt(II), η πλήρης όμως επίτευξη των παραπάνω στόχων απαιτεί πιο έντονη και συστηματική έρευνα, όχι μόνο σε ενώσεις του Pt(II) αλλά και άλλων μεταλλικών ιόντων. Ορίσμενα από τα πλέον δραστικά αντικαρκινικά χημικά αντιδραστήρια της τάξης των ενώσεων του Pt(II) δίνονται στον Πίνακα VII.

Τα αντικαρκινικά αυτά χημικά αντιδραστήρια έδειξαν αντικαρκινική δραστηριότητα έναντι ενός ευρέος φάσματος καρκίνων και συγκεκριμένα στα 14 παρακάτω είδη:

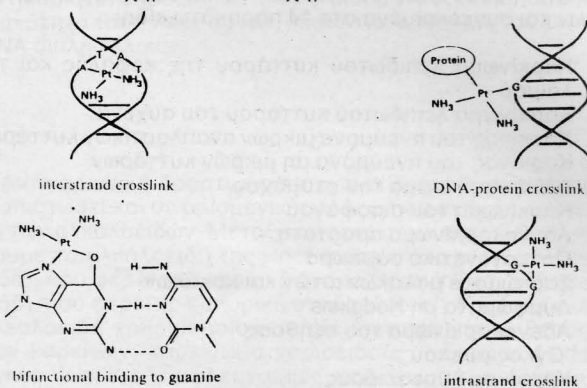
1. Καρκίνωμα λεπιδωτού κυττάρου της κεφαλής και του λαιμού
2. Καρκίνωμα λεπιδωτού κυττάρου του αυχένα
3. Καρκίνος του πνεύμονα μικρών αναπλαστικών κυττάρων
4. Καρκίνος του πνεύμονα μη μικρών κυττάρων
5. Αδενοκαρκίνωμα του στομάχου
6. Καρκίνωμα του οισοφάγου
7. Αδενοκαρκίνωμα προστάτη
8. Οστεογενετικό σάρκωμα
9. Σαρκώματα μαλακών ιστών και κοκάλων
10. Λυμφώματα μη Hodgkins
11. Αδενοκαρκίνωμα του στήθους
12. Όγκος μυελού
13. Καρκίνος θυροειδούς
14. Ενδομήτριος καρκίνος

ΠΙΝΑΚΑΣ VII. Τα πλέον ισχυρά αντικαρκινικά αντιδραστήρια της τάξης των συμπλόκων ενώσεων του Pt(II).



Ο μηχανισμός της αντικαρκινικής δραστηριότητας του cis-DDP και των αναλόγων του αποδίδεται στην ικανότητα συγχορμής του ακόρεστου μοριακού θραύσματος $(Am)_2Pt^{2+}$ άτομα-δότες των μορίων της γουανίνης που περιέχονται στο DNA.

Η συγκέντρωση των Cl⁻ στο αίμα είναι 103 mM, ενώ μέσα στο κύτταρο είναι μόνο 4mM. Λόγω της διαφορετικής αυτής συγκέντρωσης, το cis-DDP διίσταται μέσα στα κύτταρα σε $(NH_3)_2Pt^{2+}$ πολύ ευκολότερα απ' ό,τι στο αίμα. Η συναρμογή αυτή μπορεί να γίνει κατά τέσσερις διαφορετικούς τρόπους που δίνουντα σχηματικά στο Σχήμα 5.

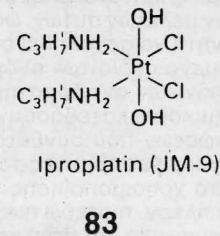


Σχήμα 5.

Ο πρώτος τρόπος αντιστοιχεί σε διασταυρούμενη ζεύξη βάσεων των απέναντι κλώνων DNA διπλής έλικας και αναφέρεται ως διακλωνική διασταυρούμενη ζεύξη (Interstrand crosslinking). Ο δεύτερος τρόπος περιλαμβάνει διασταυρούμενη ζεύξη μεταξύ DNA και πρωτεΐνης. Ο τρίτος τρόπος αντιστοιχεί σε χηλική συναρμογή με μια μόνο βάση γουανίνης μέσω των ατόμων-δότην N₇ και O₆. Τέλος, ο τέταρτος τρόπος περιλαμβάνει τη διασταυρούμενη ζεύξη μεταξύ δύο βάσεων γουανίνης του ίδιου κλώνου DNA και αναφέρεται ως ενδοκλωνική διασταυρούμενη ζεύξη (intrastrand crosslinking). Ο τελευταίος αυτός τρόπος, είναι και ο πλέον πιθανός, όπως έδειξαν πρόσφατοι *ab initio* κβαντοχημικοί υπολογισμοί,²³ αλλά και μια πληθώρα πειραματικών δεδομένων. Το αποτέλεσμα της ενδοκλωνικής διασταυρούμενης ζεύξης είναι η ελάττωση του μήκους του DNA. Η κανονική απόσταση μεταξύ γειτονικών μορίων γουανίνης στο DNA είναι 3,4 Å, ενώ με τη ζεύξη του Pt η απόσταση αυτή γίνεται 2, 9 Å.

Αξίζει επίσης να σημειωθεί ότι τα τελευταία χρόνια άρχισε μια προσπάθεια για τη διαπίστωση σχέσεων μεταξύ της δομής και της δραστηριότητας των ενώσεων της τάξης αυτής.²⁴ Τα πρώτα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, απαιτείται όμως πιο συστηματική μελέτη. Αν αυτό γίνει, είναι δυνατό να προχωρήσει κανείς στον προσχεδιασμό ενώσεων με επιθυμητές αντικαρκινικές ιδιότητες και φυσικά με πολύ μειωμένη τοξικότητα. Ένα τέτοιο πρόγραμμα έχουμε ξεκινήσει ήδη στο Πανεπιστήμιο της Θεσσαλονίκης σε μια προσπάθεια εύρεσης σχέσεων μεταξύ της μοριακής και ηλεκτρονικής δομής και της αντικαρκινικής δραστηριότητας, σπηριζόμενοι σε αποτελέσματα κβαντοχημικών υπολογισμών.

Τέλος, ιδιαίτερα σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα παρουσιάζουν και σύμπλοκες ενώσεις του Pt(IV), όπως π.χ. η ένωση (83).



Γι' αυτό και τα τελευταία χρόνια έχουν ενταθεί οι προσπάθειες για τη μελέτη συμπλόκων ενώσεων του Pt(IV), που πιθανόν να είναι ακόμη καλύτερα αντικαρκινικά αντιδραστήρια, λόγω διαφορετικών ιδιοτήτων μεταφοράς τους στα κύτταρα.

Σήμερα οι προσπάθειες των ερευνητών κατευθύνονται προς τη σύνθεση νέων συμπλόκων ενώσεων του λευκοχρόσου (α) με ligands, που και τα ίδια έχουν σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα, όπως π.χ. τα ανθρακυκλινικά αντιβιοτικά, οι τριαζίνες και το PALA και (β) με ligands «βιομόρια», όπως π.χ. πεπτιδία, σακχαρίδια και ιμμουνογλοβουλίνες.

Η πλειονότητα, όμως, των αποτελεσμάτων που αφορούν την αντικαρκινική δραστηριότητα των συμπλόκων αυτών, προέρχεται από δοκιμές *in vitro* και συνεπώς τα αντίστοιχα αποτελέσματα των δοκιμών *in vivo* αναμένονται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

(ii) Σύμπλοκες ενώσεις του χαλκού, αργύρου και χρυσού.²¹

Οι σύμπλοκες ενώσεις των τριών στοιχείων της I_B ομάδας του περιοδικού συστήματος – χαλκός, άργυρος, χρυσός – παρουσιάζουν επίσης ιδιαίτερο ενδιαφέρον σ' ό,τι αφορά τη μελέτη της αντικαρκινικής τους δραστηριότητας. Αυτό οφείλεται σε δύο κυρίως λόγους:

(α) Στη δυνατότητα σύνθεσης συμπλόκων ενώσεων με το κεντρικό μεταλλικό ιόν σε d⁹ ηλεκτρονική διαμόρφωση, όπως ακριβώς συμβαίνει στις σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II) και με υιοθέτηση επίπεδης τετραγωνικής δομής

(κυρίως ο Cu(II) και ο Au(III)).

- (8) Στην ύπαρξη σημαντικών γνώσεων σε ό,τι αφορά τη δράση των μεταλλικών αυτών ιόντων σε διάφορες βιοχημικές αντιδράσεις.

ΠΙΝΑΚΑΣ VIII. Σύγκριση των ιόντων της I_B ομάδας με τον Pt(II).

Μεταλλικό ιόν*	Προτιμώμενη δομή
d ⁸ : <u>Pt(II)</u> Cu(III) Ag(III) <u>Au(III)</u>	επίπεδη τετραγωνική επίπεδη τετραγωνική (:) επίπεδη τετραγωνική (:) επίπεδη τετραγωνική
d ⁹ : <u>Cu(II)</u> Ag(II) Au(II)	παραμορφωμένη οκταεδρική ή επίπεδη τετραγωνική (:) (:)
d ¹⁰ : <u>Cu(I)</u> Ag(I) <u>Au(I)</u>	επίπεδη τριγωνική ή τετραεδρική γραμμική, επίπεδη τριγωνική ή τετραεδρική γραμμική

* οι υπογραμμισμένες ηλεκτρονικές διαμορφώσεις είναι οι σταθερότερες.

Στον Πίνακα VIII δίνονται οι ηλεκτρονικές διαμορφώσεις και οι στερεοχημικές δομές συμπλόκων ενώσεων των στοιχείων της I_B ομάδας και του Pt(II) για σύγκριση.

Πέρα, όμως, από τις αναλογίες που φαίνονται στον Πίνακα VIII, οι συμπλοκές ενώσεις των μεταβατικών αυτών στοιχείων διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους και κυρίως ως προς την ταχύτητα των αντιδράσεων ανταλλαγής ligands. Αυτό, όμως, δεν αποτελεί τελικά σημαντικό πρόβλημα, αφού με την κατάλληλη επιλογή των ligands και της βαθμίδας οξειδωσης του κεντρικού μεταλλικού ιόντος είναι δυνατή η σύνθεση συμπλόκων ενώσεων με επιθυμητές φυσικοχημικές ιδιότητες.

Μέχρι σήμερα στο NCI έχουν δοκιμαστεί για αντικαρκινική δραστηριότητα αρκετές συμπλοκές ενώσεις των τριών στοιχείων της I_B ομάδας (Πίνακας IX), μόνο μία, όμως, απ' αυτές έδειξε ιδιαίτερα υψηλή αντικαρκινική δραστηριότητα, ενώ ορισμένες άλλες, αρκετά ικανοποιητική.

ΠΙΝΑΚΑΣ IX. Συμπλοκές ενώσεις των στοιχείων της I_B ομάδας, που δοκιμάστηκαν στο NCI για αντικαρκινική δραστηριότητα μέχρι το 1982.

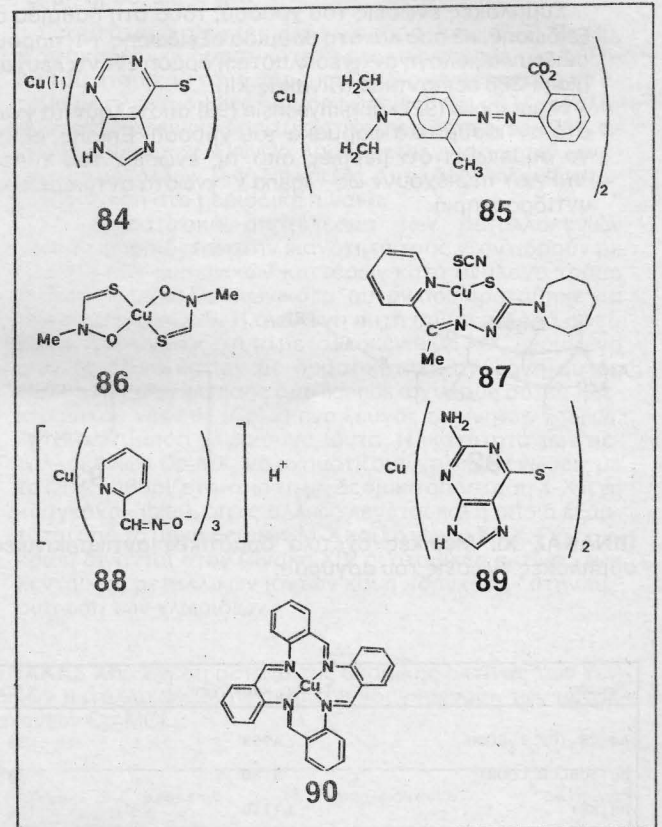
Μέταλλο	αριθ. ενώσεων	Δραστηριότητες		Υψηλή δραστηριότητα*
		in vitro	in vivo	
Cu	1109	14	27	1
Ag	134	2	5	0
Au	106	-	22	0

* οι δοκιμές έγιναν έναντι του μελανώματος B16. T/C 150%

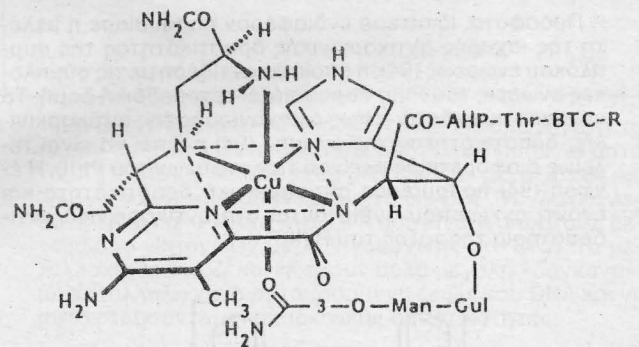
Από τα τρία στοιχεία της I_B ομάδας ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο χαλκός, αφού είναι ένα από τα 25 στοιχεία που θεωρούνται πολύ βασικά για τον κανονικό μεταβολισμό.

Μερικές από τις συμπλοκές ενώσεις του χαλκού που παρουσιάζουν σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα, δίνονται στον Πίνακα X.

ΠΙΝΑΚΑΣ X. Μερικές συμπλοκές ενώσεις του χαλκού με σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα.



Από τις ενώσεις αυτές, η πλέον δραστήρια είναι η συμπλοκή ένωση (90) με το ligand τετραβενζό(b,f,j,n)(1,5,9,13)-τετρα-αζακυκλοεξαδεκένιο (TAAB). Επίσης, συμπλοκές ενώσεις του Cu(II) με οργανικά φάρμακα ως ligands, όπως π.χ. η ασπιρίνη και άλλα σαλικυλικά ligands, η μπλεομυκίνη (91) και η L-αλανοσίνη παρουσιάζουν σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα.



AHP = 4-amino-3-hydroxy-2-methylpentanoyl

Thr = threonyl

BTC = 2'-(2-aminoethyl)-2,4'-bithiazole-4-carboxyl

R = terminal amine

Man-Gul = 2-O-(α-D-mannopyranosyl)-α-L-gulopyranosyl

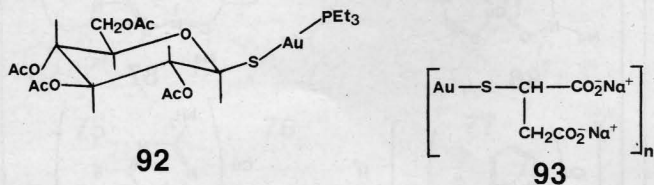
91

Σε ό,τι αφορά τις συμπλοκές ενώσεις του αργύρου, πολύ λίγες έχουν δοκιμαστεί στο NCI για αντικαρκινική δραστηριότητα (Πίνακας XI). Όλες, όμως, έδειξαν σχετικά

μικρή αντικαρκινική δραστηριότητα. Οι περισσότερες από τις ενώσεις αυτές είναι πολυμερείς με μη επακριβώς γνωστή στερεοχημική δομή.

Σύμπλοκες ενώσεις του χρυσού, τόσο στη βαθμίδα οξειδωσης +3 όσο και στη βαθμίδα οξειδωσης +1, παρουσιάζουν αξιόλογη αντινεοπλαστική δράση έναντι λευχαιμίας P388 σε ποντίκια (Πίνακας XII).

Η auranofin (92) και η myocrisin (93) αποτελούν τα γνωστά αντιαρθρικά φάρμακα του χρυσού. Επίσης, αξίζει να σημειωθεί ότι μερικές από τις ενώσεις του τύπου Ph_3PAuY περιέχουν ως ligand Y γνωστά αντικαρκινικά αντιδραστήρια.

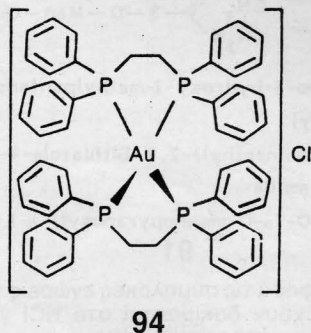


ΠΙΝΑΚΑΣ XI. Μερικές σχετικά δραστικές αντικαρκινικές σύμπλοκες ενώσεις του αργύρου.

Ένωση	Τύπος καρκίνου	T/C%
Ag $\text{CF}_3(\text{CF}_2)_6\text{COOH}$	A755	38
Ag $(\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{COOH})$	S180	38
Ag (MP)	L1210	154
Ag (CP)	P388	153

* MP = σ-μερκαπτο-πουρίνη, CP = κυκλοπροπανοϊκό οξύ.

Πρόσφατα, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσίασε η μελέτη της ισχυρής αντικαρκινικής δραστηριότητας της συμπλόκου ενώσεως (94), η οποία σε αντίθεση με τις σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II) παρουσιάζει τετραεδρική δομή. Το γεγονός αυτό δείχνει πως ο μηχανισμός της αντικαρκινικής δραστηριότητας της ένωσης (94) πρέπει να είναι τελείως διαφορετικός εκείνου των ενώσεων του Pt(II). Η ένωση (94) παρουσίασε αντικαρκινική δραστηριότητα και έναντι όγκων που ανθίστανται στα αντικαρκινικά αντιδραστήρια της τάξης του Pt(II).



ΠΙΝΑΚΑΣ XII. Μερικές δραστικές αντικαρκινικές σύμπλοκες ενώσεις του χρυσού.

Τάξη	Δραστικές*	Σχετικά δραστικές**
Au (III)	AuMe_2Cl_2 , AsPh_4	AuCl_2PhPy , $\text{AuCl}_2\text{Ph}(\text{SBU}_2)$
	$\text{Me}_2\text{Au}(\text{SCN})_2$, AuMe_2	$\text{Au}(\text{en})_2\text{Cl}_3$, AuCl_4X^2 $\text{Au}(\text{dach})_2\text{Cl}_3$, $\text{AuCl}_3(\text{Py})$
Au (I)	K $\text{Au}(\text{CN})_2$	$\text{Au}(\text{TM})$ ή Myocrisin
	Auranofin	$\text{Au}(2\text{-θειουρακίλη})$ AuN_3 , $\text{Au}(\text{CH}_3\text{COO})$
	Ph_3PAu (θυμιδίνη)	
	Ph_3PAu (5-φθοροουρακίλη)	
	Ph_3PAu (6-μερ καπτο-πουρίνη)	
	Ph_3PAu (5-φθορο-δι-οξυ-ουριδίνη)	
	Ph_3PAuCl , $\text{Ph}_3\text{PAu}(\text{TACP})$	

* T/C 120-174% ** T/C 120%

^aMe = μεθύλιο, Ph = φαινύλιο, en = αιθυλενοδιαμίνη, X = διάφορες βάσεις, dach = 1,2-διαμινוקυκλοεξάνιο, Py = πυριδίνη, TM = θειομηλενικό ligand, TACP = διάφορα τετραζακυκλοπεντάνια.

Οι αντιδράσεις ανταλλαγής ligands στα σύμπλοκα του Au(I) είναι συνήθως πολύ ταχείες και ως εκ τούτου είναι απίθανο να περιμένει κανείς πως ο Au(I) σχηματίζει κινητικά-αδρανείς δεσμούς με τα άτομα-δότες N και O της γουανίνης του DNA. Συνεπώς, η αντικαρκινική δράση των συμπλόκων ενώσεων του Au(I) πρέπει να εξασκεείται μέσω διαφορετικού μηχανισμού απ' αυτόν που προτάθηκε για τις σύμπλοκες ενώσεις του Pt(II).

Γενικά, οι σύμπλοκες ενώσεις του Au(I) και Au(III) με ligands ισχυρούς π-δέκτες, όπως, π.χ. φωσφίνες, αλκύλια, θειόλες και κυανίδια, φαίνεται να παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον από την άποψη της αντικαρκινικής δραστηριότητας και πρέπει η μελέτη να ενταθεί προς την κατεύθυνση αυτή.

(iii) Σύμπλοκες ενώσεις άλλων μεταλλικών ιόντων.¹⁸

Μέχρι σήμερα η μελέτη της αντικαρκινικής δραστηριότητας συμπλόκων ενώσεων άλλων μεταλλικών ιόντων είναι πολύ περιορισμένη. Εκτός από ορισμένες σποραδικές μελέτες, δεν έχει γίνει καμιά προσπάθεια για κάποια πιο συστηματική μελέτη. Αυτό πιστεύω πως πρέπει να γίνει, όχι μόνο για μια πιθανή ανακάλυψη του ιδανικού αντικαρκινικού φαρμάκου, αλλά κυρίως για τη συγκέντρωση στοιχείων που θα βοηθήσουν στην ανακάλυψη ποσοτικών σχέσεων μεταξύ της δομής και της αντικαρκινικής δραστηριότητας, που είναι απαραίτητες αν θέλουμε να κάνουμε πραγματικότητα το όνειρο του προσχεδιασμού των φαρμάκων. Οι γνώσεις που έχουν αποκτηθεί από την εκτεταμένη μελέτη της αντικαρκινικής δραστηριότητας των συμπλόκων ενώσεων του Pt(II), σε συνδυασμό με τις γνώσεις σχετικά με τις κινητικές, θερμοδυναμικές και ηλεκτρονικές ιδιότητες των ενώσεων συναρμογής, συνηγορούν για την αντικαρκινική δραστηριότητα συμπλόκων ενώσεων και όλων των άλλων μεταλλικών ιόντων των μεταβατικών στοιχείων. Αρκεί να γίνει η σωστή επιλογή των ligands και των μεταλλικών ιόντων, έτσι ώστε να προκύψουν σύμπλοκες ενώσεις σχετικά δραστικές ως προς αντιδράσεις υποκατάστασης.

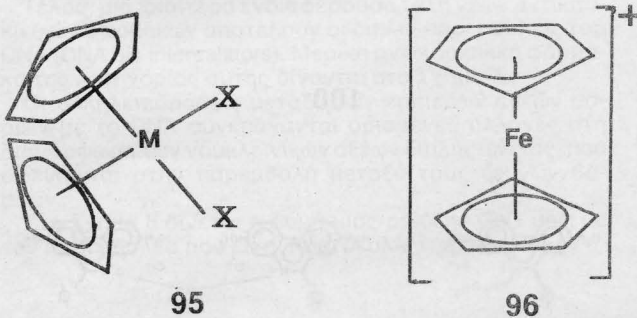
Σε μια τέτοια προσπάθεια θα πρέπει κανείς να γνωρίζει τα εξής:

(α) Τα μεταλλικά ιόντα της πρώτης σειράς των μεταβατικών στοιχείων είναι πολύ δραστικά σε αντιδράσεις υποκατάστασης, εκτός από το Co^{3+} (d^6 , χαμηλού spin) και το Cr^{3+} (d^3).

- (β) Τα μεταλλικά ιόντα της δεύτερης και τρίτης σειράς των μεταβατικών στοιχείων είναι σχετικά αδρανή σε αντιδράσεις υποκατάστασης και συνεπώς είναι δύσκολο, αν όχι απίθανο, να συμμετάσχουν σε μεταβολικές λειτουργίες. Αυτό εξηγεί και το γεγονός ότι τα στοιχεία αυτά, με εξαίρεση το Mo, δεν απαντούν στα βιολογικά συστήματα.
- (γ) Το βιολογικό σύστημα δρα σε χαμηλά δυναμικά οξειδώσεως και επομένως, πολλά μέταλλα θα τείνουν να απαντούν στις χαμηλότερες βαθμίδες οξειδώσεως, π.χ. Os²⁺, Ru²⁺, αντί Os³⁺, Ru³⁺.
- (δ) Σύμπλοκες ενώσεις με το κεντρικό μεταλλικό ιόν σε υψηλότερη βαθμίδα οξειδώσεως, έχουν το πλεονέκτημα της μεγαλύτερης ικανότητας μεταφοράς τους στο κύτταρο.
- (ε) Όλες οι προηγούμενες ιδιότητες μπορούν να τροποποιηθούν όμως, με την κατάλληλη επιλογή των ligands.

(iv) Μεταλλοκένια.²²

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι τα μεταλλοκένια του γενικού τύπου (95) καθώς και παράγωγα του φερρικενίου (96), αποτελούν μια νέα και πολύ ενδιαφέρουσα τάξη χημικών αντικαρκινικών αντιδραστηρίων.



* Το ενδιαφέρον της τάξης αυτής των αντικαρκινικών χημικών αντιδραστηρίων οφείλεται σε τρία χαρακτηριστικά τους γνωρίσματα:

- (α) Είναι μόρια μικρά, άκαμπτα και υδρόφοβα και επομένως, μπορούν εύκολα να διαπεράσουν την κυτταρική μεμβράνη.
- (β) Η επάνω επιφάνειά τους μοιάζει μ' αυτή των απλών αρωματικών δακτυλίων, είναι όμως πιο παχιά και το πάχος των μορίων είναι περίπου ίσο με το πλάτος τους. Έτσι, μπορούν να μιμηθούν τη δεσμικότητα των απλών αρωματικών ενώσεων, λόγω όμως του πάχους τους μπλοκάρουν δραστικά σημεία των ενζύμων.
- (γ) Το κεντρικό άτομο του μετάλλου είναι ισχυρά συνδεδεμένο και δεν μπορεί να απομακρυνθεί χωρίς καταστροφή της δομής τους.

Η αντικαρκινική δραστηριότητα των μεταλλοκενίων εξαρτάται από τη φύση του κεντρικού μεταλλικού ατόμου, όπως χαρακτηριστικά φαίνεται στον Πίνακα XIII.

ΠΙΝΑΚΑΣ XII. Σχετική αντικαρκινική δραστηριότητα των μεταλλοκενίων Cr₂MX₂.

ομάδα	d ⁰	d ¹	d ²
	IV _B	V _B	VI _B
	Ti +++	V +++	--
	Zr 0	Nb +++	Mo +++
	Hf 0	Ta ++	W +

- +++ αναλογία θεραπειών μεγαλύτερη από 80% in vivo.
- ++ αναλογία θεραπειών μεταξύ 25 με 80% in vivo.
- 0 μη δραστικά in vivo.

Για τα άτομα ηλεκτρονικής διαμόρφωσης d⁰ (Ti, Zr, Hf), η αντικαρκινική δραστηριότητα ελαττώνεται με την αύξηση του ατομικού τους βάρους. Το ίδιο ισχύει και για τα άτομα με ηλεκτρονικές διαμορφώσεις d¹ και d². Η μεγαλύτερη αντικαρκινική δραστηριότητα, που οδηγεί σε 100% αναλογία θεραπειών in vivo, λαμβάνεται για τα μεταλλοκένια των μετάλλων Ti, V, Nb και Mo. Αυτό δείχνει μια διαγωνιακή σχέση στο περιοδικό πίνακα.

Το κυτταρικό αποτέλεσμα των μεταλλοκενίων Cr₂MX₂ αποδίδεται στην ικανότητά τους ν' αντιδρούν με το DNA των καρκινικών κυττάρων κατά ανάλογο τρόπο (ενδοκλινικά ή διακλινικά) μ' αυτόν που προτάθηκε για την ένωση cis-DDP. Η ανάλογη αυτή συμπεριφορά οφείλεται στο γεγονός ότι τα μεταλλοκένια Cr₂MX₂ έχουν ένα μαλακό όξινο κατιόν με δραστηριότητα ανάλογη αυτής του Pt(II), καθώς επίσης δύο ligands ισχυρούς δότες ηλεκτρονικού νέφους (Cr) κι ένα ζεύγος ευκίνητων ligands, κατά προτίμηση χλωριούχα ιόντα. Η ικανότητα των μεταλλοκενίων Cr₂MX₂ να σχηματίζουν χηλικές ενώσεις με το DNA καθορίζεται από τη μη δεσμική απόσταση X-X ή τη «δαγκάνα» (bite), όπως αλλιώς λέγεται και η οποία εξαρτάται από τα μήκη δεσμών M-X και τη γωνία XMX. Για σύγκριση δίνονται στον Πίνακα XIV οι ατομικές ακτίνες των κεντρικών μεταλλικών ιόντων και η «δαγκάνα» στην περίπτωση των χλωριδίων.

ΠΙΝΑΚΑΣ XIV. Σχέση μεταξύ της ατομικής ακτίνας των κεντρικών μεταλλικών ιόντων και της «δαγκάνας» των μεταλλοκενίων Cr₂MCl₂.

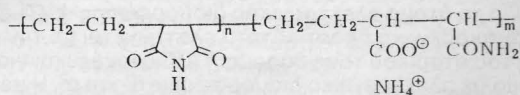
μέταλλο	ατομική ακτίνα (Å)	μεταλλοκένιο	"δαγκάνα" (Å)
Pt	1,30	cis-DDP	3,35
Ti	1,32	Cr ₂ TiCl ₂	3,47
V	1,22	Cr ₂ VCl ₂	3,30
Mo	1,30	Cr ₂ MoCl ₂	3,24
Nb	1,34	Cr ₂ NbCl ₂	3,36
Zr	1,45	Cr ₂ ZrCl ₂	3,66
Hf	1,44	Cr ₂ HfCl ₂	3,60

Είναι φανερό από τα δεδομένα του Πίνακα XIV ότι τα πλέον δραστικά αντικαρκινικά μεταλλοκένια είναι αυτά του Ti, V, Mo και Nb που έχουν «δαγκάνα» μεταξύ 3,24 και 3,47 Å, όπως συμβαίνει και με το cis-DDP. Η «δαγκάνα» αυτή είναι πολύ κοντά στα 3,4 Å που είναι η απόσταση μεταξύ δύο γειτονικών μορίων γουανίνης στο DNA. Τα μεταλλοκένια του Zr και Hf έχουν πολύ μεγάλη «δαγκάνα», μη κατάλληλη για διασταυρούμενη ζεύξη του DNA και γι' αυτό στερούνται αντικαρκινικής δραστηριότητας.

Γ. Πολυμερή και Βιοπολυμερή Αντικαρκινικά Αντιδραστήρια.¹²

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως τα πολυμερή και βιοπολυμερή υπόσχονται να ενισχύσουν σημαντικά το οπλοστάσιο κατά του καρκίνου, παρέχοντας δραστικές αντικαρκινικές ενώσεις ή χρησιμοποιούμενα ως μεταφορείς (carriers) αντικαρκινικών χημικών αντιδραστηρίων μικρού μοριακού βάρους. Ορισμένα πολυμερή αποτελούν αυτά καθαυτά αξιόλογα αντικαρκινικά χημικά αντιδραστήρια. Σαν παράδειγμα αναφέρουμε το τυχαίο συμπολυμερές (97) μικρού μοριακού βάρους, που περιέχει αι-

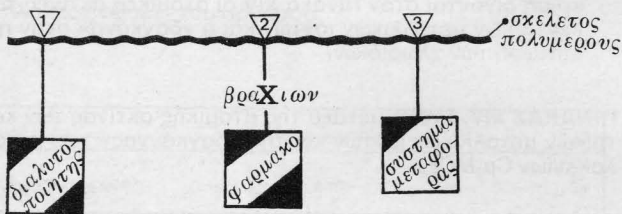
θυλενικές ομάδες και τροποποιημένες ομάδες μηλεϊνικού οξέος.



97

Το πολυμερές αυτό έδειξε σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα έναντι καρκίνου της κύστης, παρεμποδίζοντας ταυτόχρονα οποιαδήποτε μετάσταση και στερείται τοξικότητας.

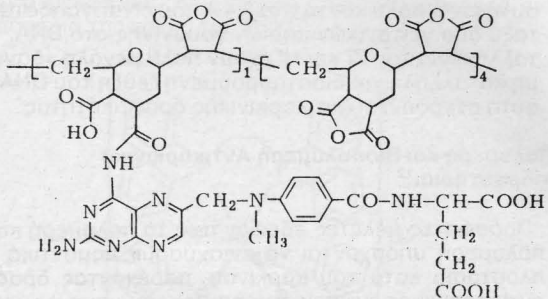
Κυρίως, όμως, τα πολυμερή και βιοπολυμερή χρησιμοποιούνται ως μεταφορείς αντικαρκινικών φαρμάκων μικρού μοριακού βάρους. Ένας τέτοιος συνδυασμός αποδείχτηκε πως οδηγεί σε περισσότερο εξειδικευμένη δράση του φαρμάκου μέσω του μηχανισμού πρόσληψης των πολυμερών από τα κύτταρα, που είναι η ενδοκύτωση. Γενικά, τα αντικαρκινικά χημικά αντιδραστήρια μικρού Μ.Β. καθηλώνονται πάνω στα πολυμερή ή βιοπολυμερή, όπως χαρακτηριστικά φαίνεται στο παρακάτω Σχήμα 6.



Σχήμα 6

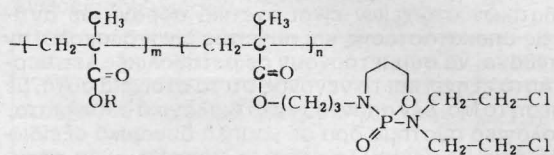
Στο παραπάνω μοντέλο, η περιοχή (1) περιέχει ομάδες που επηρεάζουν τη διαλυτότητα του φαρμάκου (λιποφιλικότητα, υδροφιλικότητα), την κατανομή του στο σώμα και την οξεία τοξικότητα του όλου μορίου. Στην περιοχή (2), το αντικαρκινικό χημικό αντιδραστήριο συνδέεται με δεσμό με το σκελετό του πολυμερούς, που μπορεί να διασπαστεί ή να διατηρηθεί σε συνθήκες in vivo. Πολλές φορές χρειάζεται να παρεμβληθεί στη σύνδεση αυτή κάποιος βραχίονας (spacer group), έτσι ώστε να καθιστά πιο εύκολη την προσέγγιση του φαρμάκου στο ένζυμο ή το δέκτη (στόχος). Τέλος, μπορεί να υπάρχει μια τρίτη περιοχή (3) που θα δίνει στο σύστημα μια συγκεκριμένη προτίμηση για την πρόσληψή του από το κύτταρο.

Ένα παράδειγμα του παραπάνω μοντέλου αποτελεί το αντικαρκινικό αντιδραστήριο που περιέχει Methotrexat (MTX) καθηλωμένο στο συμπολυμερές διβινυλαιθέρα και μηλεϊνικού ανυδρίτη (DIVEMA) (98)



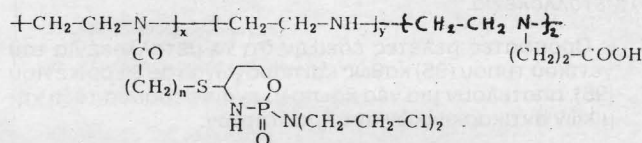
98

καθώς επίσης και πολυμερή παράγωγα του γνωστού αντικαρκινικού φαρμάκου κυκλοφωσφαιμιδίου των τύπων (99) και (100).

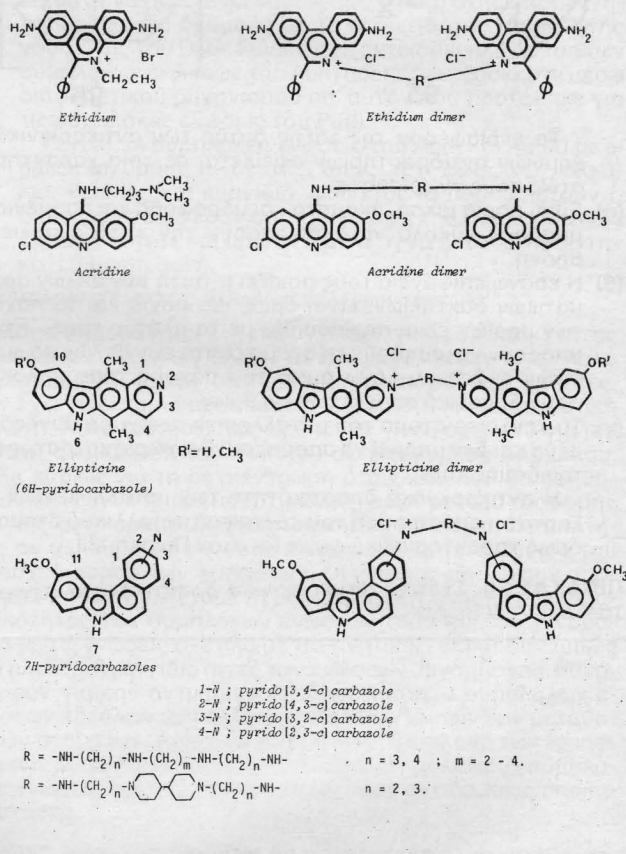


(a), R = -(CH₂)₂-SO-CH₃; (b), R = -(CH₂)₂-N⁺(CH₃)₃ Cl⁻

99



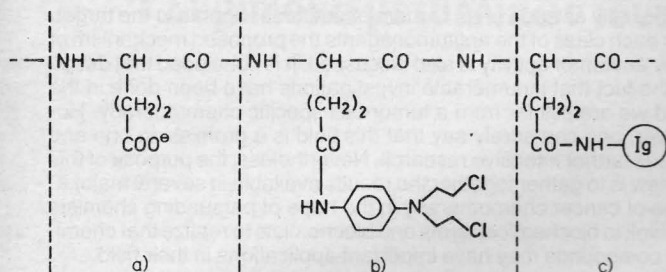
100



Σχήμα 7

Ανάλογα, καθηλωμένα σε πολυμερή αλκυλιωτικά αντι-

καρκινικά αντιδραστήρια, έχουν επίσης παρασκευαστεί και δοκιμαστεί για την αντικαρκινική τους δραστηριότητα. Ιδιαίτερα αξιόλογη αντικαρκινική δραστηριότητα παρουσίασε η ένωση (101), η οποία περιέχει επιπλέον μια πρωτεΐνη (Ig) που χρησιμεύει σαν ειδικός μεταφορέας προς τα κύτταρα-στόχους.

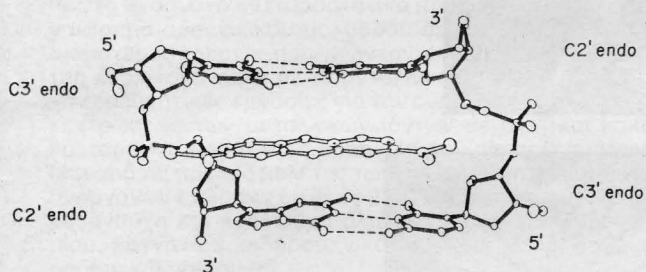


101

Τέλος, μια ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα τάξη νέων αντικαρκινικών φαρμάκων αποτελούν οι διπλοί παρεμβολείς του DNA (DNA bis-intercalators). Μερικά αντικαρκινικά φάρμακα της κατηγορίας αυτής δίνονται στο Σχήμα 7.

Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των επιπέδων αυτών μορίων με το DNA συνεπάγονται ορισμένες αλλαγές στη διαμόρφωση των νουκλεϊνικών οξέων διπλής-έλικας, που οφείλονται στην παρεμβολή μεταξύ τους ζευγών βάσεων.

Στο Σχήμα 8 δίνεται η δομή μιας ριβόζης CpG μαζί με τον παρεμβολέα που είναι πορτοκαλί της ακριδίνης.



Σχήμα 8

Είναι φανερό ότι το 3 άκρο του θραύσματος του RNA διπλής έλικας έχει υιοθετήσει τη C2' εσω-διαμόρφωση, ενώ το 5' άκρο διατηρεί την κανονική C3' εσω-διαμόρφωση. Γενικά, για «απλούς» παρεμβολείς μπορούμε να γενικεύσουμε τον τρόπο της αλληλεπίδρασής τους με διπλής έλικας DNA και RNA. Αυτός πετυχαίνεται με επιμήκυνση των μορίων DNA ή RNA για να δεχτούν τον παρεμβολέα, υιοθετώντας μια παρόμοια C3' -εσω(3', 5')C2' -εσω μικτή διαμόρφωση.

Τα αντικαρκινικά φάρμακα του τύπου αυτού, που περιέχουν πρωτεΐνες (αντισώματα) ανήκουν στο μοντέρνο και πολλά υποσχόμενο πεδίο της συγγενούς χημειοθεραπείας (affinity chemotherapy).

Τέτοια φάρμακα αποτελούν επίσης και τα καθηλωμένα αντικαρκινικά ανθρακυκλινικά αντιβιοτικά, που πράγματι έδειξαν πολύ σημαντική αντικαρκινική δραστηριότητα και μειωμένη τοξικότητα.

7. Βιβλιογραφία

- (a) E.J. Ariens, Drug Design. Vol. 1, Academic Press, New York, 1971,
(b) G. Jolles and K.R.H. Wouldrige, Drug Design: Fact or Fantasy, Academic Press, New York, 1984.
- C.G. Zubrod, Cancer Res., 38, 4377 (1978)
- T.A. Connors, in: R.J.C. Harris (Ed.), Cancer, Allen and Unwin, London, 1970, p.157
- J.A. Stock, in: E.J. Ambrose and F.J.C. Roe (Eds.), The Biology of Cancer, Van Nostrand, London, 1966, p.176
- T.A. Connors, Rev. Roum. Inframicrobiol., 8 (3) (1971), 135
- (a) B. Rosenberg, L. van Camp and T. Krigas, Nature (London), 205, 698 (1965)
(b) B. Rosenberg, L. van Camp, E.B. Grimley and A.J. Thomson, J. Biol. Chem. 242, 1347 (1967).
- Cancer Chemotherapy National Service Centre Protocols, Cancer Chemother. Rep., No 25 (1962)
- C.G. Zubrod, S. Schepartz, J. Leiter, K.M. Endicott, L.M. Carrese and C.G. Baker, Cancer Chemother. Rep., 50, 349 (1966)
- (a) R.I. Geran, N.H. Greenberg, M.M. Macedonald, A.M. Schumacker and B.J. Abbott, Cancer Chemother. Rep., Part 3, 3, 1 (1972)
(b) Drug Development Branch, Division of Cancer Treatment, NCI, Instruction Booklet 14: Screening Data Summary. Interpretation and Outline of Current Screen (National Cancer Institute, 1980)
- (a) L. Rothenberg and R.A. Terselic, Cancer Chemother. Rep., 54, 303 (1970)
(b) A. Goldin and J.M. Venditti, in: Recent Results in Cancer Research, eds. S.K. Carter and Y. Sakurai, Springer-Verlag, Berlin, Vol. 70 (1980) pp.5-20
- L.A. Smets, Biochim. Biophys. Acta, 605, 93 (1980)
- L. Gros, H. Ringsdorf and H. Schupp. Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 20, 305 (1981) and references therein
- E. Schroder, C. Rufer and R. Schmiechen, «Arzneimittelchemie III, Chemotherapeutica», G. Thieme, Verlag, Stuttgart (1976)
- C.C. Cheng and R.K.Y. Zec-Cheng, Prog. Med. Chem., 20, 83 (1983)
- (a) H. Umezawa, in: «Conformationally Directed Drug Design», Ed. J.A. Vida, M. Gordon, ACS Symposium Series 251, Washington, D.C. (1984) p.73
(b) A.H.J. Wang, ibid, p.105
- (a) V.P. Papageorgiou, M. Bakola-Christianopoulou and C.A. Tsipis, U.S. Patent, No 4,560,782 (1985)
(b) V.P. Papageorgiou, M. Bakola-Christianopoulou, L.L. Boutis, A. Papageorgiou and C.A. Tsipis, Inorg. Chim. Acta, 124, 203 (1986)
- (a) E. Gellert and R. Rudzats, J. Med. Chem., 7, 361 (1964)
(b) T.R. Govindachari, in: The Alkaloids, ed. R.H.F. Manske, Academic Press, New York, Vol. 9, (1967) p.517
- M.J. Cleare, «Transition Metal Complexes in Cancer Chemotherapy», Coord. Chem. Rev., 12, 349 (1974)
- A.T.M. Marcelis and J. Reedijk, Recl. Trav. Chim. Pays-Bas, 102, 121 (1983)
- A.W. Prestayko, S.T. Crooke and S.K. Carter, «Cisplatin. Current Status and New Developments», Academic Press, New York (1980)
- «Platinum, Gold and Other Chemotherapeutic Agents», ACS Symposium Series, 209 (1983)
- K.E. Dombrowski, W. Baldwin and J.E. Sheuts, «Metalloenes in Biochemistry, Microbiology and Medicine», J. Organomet. Chem., 302, 281 (1986)
- H. Basch, M. Krauss, W.J. Stevens and D. Cohen, Inorg. Chem. 25, 684 (1986)
- P.G. Abdul-Ahad and G.A. Webb, Int. J. of Quantum Chem., Vol. XXI, 1105 (1982)

Summary

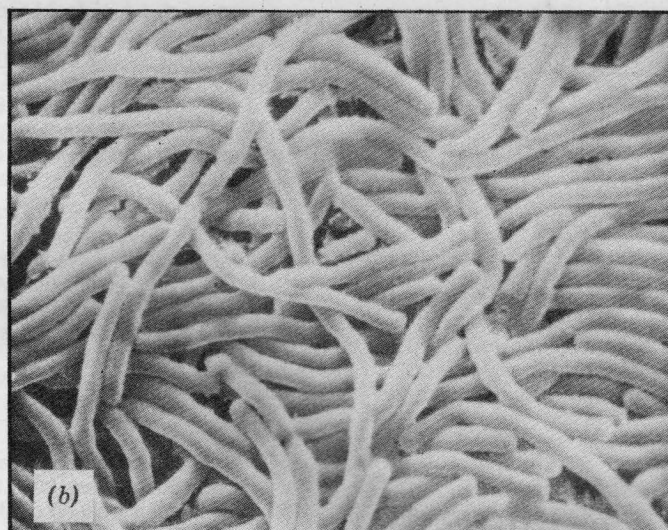
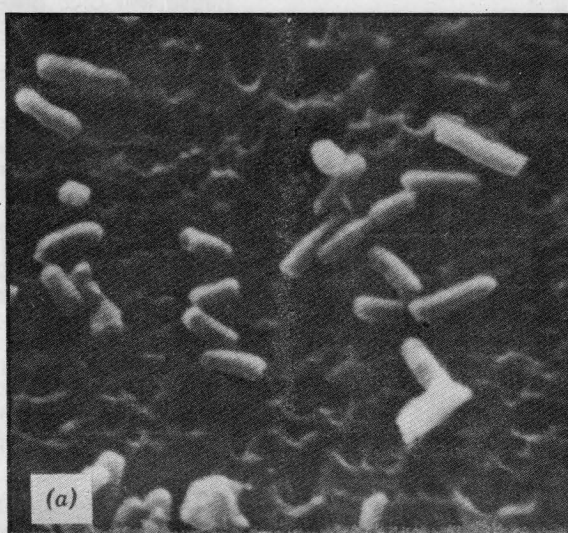
CANCER CHEMOTHERAPY

C.A. Tsipis

The present survey attempts to review the early developments and current activity in the modern era of cancer chemotherapy.

Emphasis has been placed on the most successful drugs on a molecular level. After a short description of guidelines in the acquisition and screening methods used and the several differences between normal and malignant cells of a given tissue which have proved to be helpful in rational drug design, a systematic description of the diverse ranges of anticancer agents is presented. These cover a wide spectrum of chemical compounds ranging from organic compounds either synthetic or natural, coordination and organometallic compounds of a diverse ran-

ge of transition metals, polymers and biopolymers acting pharmacologically as such or as carriers of antitumor agents to the target. For each class of the antitumor agents the proposed mechanism of their antitumor activity is also discussed. It is concluded that despite the fact that innumerable investigations have been done in the field we are still far from a tumor-cell specific chemotherapy. However, one can surely say that this field is a promising one and needs further intensive research. Nevertheless, the purpose of this review is to gather together the results available in several major areas of cancer chemotherapy in the hope of persuading chemists to think in biochemical terms and biochemists to realize that chemical compounds may have important applications in their field.



(a) Ηλεκτρονική μικροφωτογραφία E. Coli.

(b) Ηλεκτρονική μικροφωτογραφία E. Coli σε θρεπτικό υλικό που περιέχει μερικά ppm cis-dichlorodiammineplatinum (II). Η μέγεθος είναι ίδια και στις δυο φωτογραφίες. Το φάρμακο παρεμπόδισε τον πολλαπλασιασμό του κυττάρου, αλλά όχι και την ανάπτυξη του οδηγώντας σε μεγάλου μήκους ινίδια.

Σύμπλοκα μεταλλικών ιόντων στη χημειοθεραπεία του καρκίνου

Ανδριανή Γρηγοράτου* και Νίκος Κατσαρός*

*Δρες Χημικοί, Κ.Π.Ε. «Δημόκριτος», «Τζάνειο Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά».

Είναι γνωστό ότι ανόργανες ενώσεις χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Σύμπλοκα του χαλκού και του ψευδαργύρου για τη θεραπεία της επιληψίας, ψευδαργύρου για τη ρευματική αρθρίτιδα (1), αντιόξινα για το έλκος (Mg, Al, Zn, Bi), κασσίτερος για την ακμή και τα εξανθήματα. (2). Από την Αναγέννηση είναι γνωστή η χρήση Hg_2Cl_2 ως διουρητικού. Από το 1500 π.Χ. ο ψευδάργυρος χρησιμοποιείται για τη θεραπεία πληγών (εγκαύματα, έλκη). Η αποτελεσματικότητά του επιβεβαιώθηκε με πρόσφατα πειράματα. (3). Σύμπλοκα του χαλκού είναι γνωστά για την αντιφλεγμονώδη δράση τους. Χρησιμοποιούνται ως αντιαρθριτικά και για τη θεραπεία του έλκους (4).

Η χημειοθεραπεία του καρκίνου άρχισε να εφαρμόζεται το 1945 και παρουσίασε ιδιαίτερη πρόοδο την τελευταία εικοσαετία. Μέχρι το 1969, στο χώρο των κυτταροστατικών φαρμάκων κυριαρχούσαν οι οργανικές ενώσεις, ενώ οι ανόργανες ήταν μάλλον σπάνιες και με περιορισμένη χρήση. Το πρώτο ανόργανο κυτταροστατικό ήταν το διάλυμα Fowler: εναιώρημα αρσενικού μολύβδου σε βενζόλιο! (5,6). Οι περισσότερες έρευνες που γίνονταν, αφορούσαν τη συσχέτιση της καρκινογένεσης με τα μέταλλα και τα άλατά τους. Έγιναν ερευνητικές εργασίες για την εύρεση της διαφοράς συγκεντρώσεως των μεταλλικών ιόντων σε υγιή και κακοήγη κύτταρα και παράλληλη ερμηνεία των αποτελεσμάτων. (7). Μια από τις πρώτες μελέτες των κυτταροστατικών ιδιοτήτων ανόργανων ενώσεων έγινε το 1931 σε 64 ενώσεις (οξειδία, αλογονούχα και κυανιούχα άλατα) χαλκού, μολύβδου, χρωμίου, μαγγανίου, σιδήρου, νικελίου, κοβαλτίου, ρουθηνίου, ροδίου και οσμίου (8).

Το 1957 μελετήθηκαν αυτοξειδούμενα σύμπλοκα μετάλλων με υποκαταστάτες τους μεταβολίτες του κύκλου του Crebs (7). Από το 1967 χρησιμοποιούνται τοπικά μετά από χειρήσεις $ZnCl_2$ και $HgCl_2$ (9) για την καταστροφή των καρκινικών κυττάρων που απομένουν. Γενικά όμως, μέχρι το 1969 επικρατούσε η άποψη, ότι τα βαριά μέταλλα είναι μη εκλεκτικά δηλητήρια.

Είναι γενικά αποδεκτό, ότι κατά την μετατροπή ενός υγιούς κυττάρου σε καρκινικό, συμβαίνει κάποια μεταβολή στο γενετικό υλικό, που ανατρέπει την ενζυματική ισορροπία του (10). Εάν η θεωρία αυτή είναι σωστή, κάθε μόριο ή ιόν που επιδρά ειδικά με το DNA ή τη χρωματίνη μπορεί να παίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση ή τη θεραπεία του καρκίνου (11). Η πρόκληση μεταλλάξεων και ο σχηματισμός νεοπλασμάτων συνδέεται στενά με την έλλειψη πιστότητας στην αντιγραφή του DNA. Έχει βρεθεί, ότι όσα μέταλλα είναι καρκινογόνα ή μεταλλαξογόνα, αυτά ακριβώς προκαλούν μειωμένης ακρίβειας αναδιπλασιασμό του DNA (12).

Το 1969 έγινε τυχαία γνωστή η κυτταροστατική δράση του συμπλόκου cis - $[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ (13). Ο λευκόχρυσος δεν υπάρχει στον ανθρώπινο οργανισμό (14). Το σύμπλοκο αυτό,

μετά δεκατρία χρόνια μελετών εγκρίθηκε από τη Διεύθυνση Τροφίμων και Φαρμάκων (F.D.A) στις Η.Π.Α. (1978) – κυκλοφορεί με το εμπορικό όνομα cisplatin – και από το Τμήμα Υγείας και Κοινωνικής Ασφάλειας (D.H.S.S) στη Μεγάλη Βρετανία (1979). Συνιστάται κυρίως για καρκινώματα των γεννητικών οργάνων και του ουροποιητικού συστήματος. Μπορεί να χορηγηθεί σε συνδυασμό με άλλα κυτταροστατικά φάρμακα. Έχουν μελετηθεί πολλά σύμπλοκα του λευκόχρυσου και με βάση τα πειραματικά δεδομένα έχουν θεσπισθεί εμπειρικοί κανόνες σχετικά με τις φυσικές, χημικές και δομικές παραμέτρους του συμπλόκου αφ' ενός, την τοξικότητα και δραστηριότητά του αφ' ετέρου. Δεν αρκεί δηλαδή η απλή παρουσία ενός συγκεκριμένου στοιχείου, αλλά η φαρμακολογική του δράση, είναι συνάρτηση της δομής της ένωσης, που το περιέχει. Ένα σύμπλοκο χαρακτηρίζεται δραστικό, όταν παρατείνει τη ζωή του ασθενούς κατά 125% ή περισσότερο, ή προκαλεί μείωση του βάρους του όγκου από 42%.

Οι εμπειρικοί κανόνες είναι αναγκαίοι για την κυτταροστατική δράση του συμπλόκου, όχι όμως και ικανοί να την προεξοφλήσουν. Προς το παρόν δηλαδή, ο σχεδιασμός αντικαρκινικών φαρμάκων με επιθυμητή δραστηριότητα, δεν έχει επιτευχθεί. Τα σύμπλοκα του τύπου $[PtX_2A_2]$ έχουν μελετηθεί περισσότερο (όπου X: δυο μονοσχιδή ανιόντα ή ένα δισχιδές, A: δυο μονοσχιδείς αμίνες ή μια δισχιδής). Βρέθηκε, ότι δραστικά είναι τα ουδέτερα σύμπλοκα (15), παρ' όλο που η δραστική μορφή τους είναι φορτισμένη. Το σύμπλοκο στον οργανισμό ανταλλάσσει γρήγορα μερικούς υποκαταστάτες του, π.χ. τα σύμπλοκα με SO_4^{2-} ή NO_3^- μετατρέπονται σε χλωρισύμπλοκα. Ευκίνητες ομάδες, όπως H_2O ή NO_3^- , οδηγούν σε υψηλή τοξικότητα. Η ταχύτητα ανταλλαγής των υποκαταστατών πρέπει να βρίσκεται σε κάποια πλαίσια, να μην είναι ούτε πολύ μεγάλη, ούτε πολύ μικρή, γιατί το σύμπλοκο δεν θα είναι αποτελεσματικό. Μονοσχιδείς υποκαταστάτες ενδιάμεσης κινητικότητας είναι οι καταλληλότεροι. Εκτός από τις αποχωρούσες ομάδες, οι άλλοι πρέπει να έχουν ισχυρό δεσμό με το γαλλικό ιόν και να είναι σχετικά αδρανείς, όπως π.χ. οι αμίνες. Αλεικυκλικές αμίνες με 3-4 άτομα άνθρακα έχουν τη μεγαλύτερη δραστηριότητα (15).

Τα σύμπλοκα με Pt(II) έχουν μεγαλύτερους θεραπευτικούς δείκτες (T.I) από τα σύμπλοκα με Pt(IV), με την εξής σειρά: $[Pt(IV)Cl_2A_2(OH)_2] \sim [Pt(IV)Cl_2A_2] < [Pt(II)Cl_2A_2]$

Η στερεοδομή των συμπλόκων φαίνεται να είναι επίσης σημαντική. Μόνο το cis- $[PtCl_2A_2]$ είναι δραστικό, ενώ το trans-ισομερές δεν παρουσιάζει καμιά δραστηριότητα. Τα σύμπλοκα με δικαρβονικά οξέα (οξαλικά, μηλονικά) είναι επίσης δραστικά. Γενικά, ικανοποιητικά αποτελέσματα δίνουν τα επίπεδα τετραγωνικά ή οκταεδρικά σύμπλοκα.

Η διαλυτότητα του συμπλόκου παίζει επίσης σημαντικό ρόλο. Ο θεραπευτικός δείκτης αυξάνει τόσο με την αύξηση της δραστηριότητας του φαρμάκου, όσο και με την μείωση της τοξικότητάς του (16). Μεγάλη υδατοδιαλυτότητα σημαίνει

μικρή τοξικότητα στους νεφρούς, απ' όπου το σύμπλοκο αποβάλλεται. Η νεφροτοξικότητα είναι παρενέργεια, που παρουσιάζεται συχνά. Υπάρχουν ενδείξεις, ότι η μεγαλύτερη διαλυτότητα του συμπλόκου στο νερό, ευνοεί μεγαλύτερους θεραπευτικούς δείκτες και αυξάνει την ταχύτητα δράσης του. (17). Η διαλυτότητα στους οργανικούς διαλύτες είναι σημαντική για τη μεταφορά του συμπλόκου μέσω των κυτταρικών μεμβρανών στο εσωτερικό του κυττάρου.

Ο ακριβής μηχανισμός της δράσης του $\text{cis-}[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ δεν είναι γνωστός. Προκαλεί αποέλιξη του DNA και μειώνει το μέγεθός του (18). Σχηματίζει σταυροειδείς δεσμούς με τις δυο αλυσίδες του DNA και μετουσιώνει τη διπλή έλικα, σπάζοντας τους δεσμούς υδρογόνου (Watson-Crick) μεταξύ των ζευγών των συμπληρωματικών βάσεων. Το σύμπλοκο ενώνεται κατά προτίμηση σε περιοχές του DNA, που είναι πλούσιες σε ζεύγη γουανίνης-κυτοσίνης (G-C). Ευνοείται ιδιαίτερα η σύνδεση με το N(7) της γουανίνης, γιατί το σύμπλοκο σταθεροποιείται με δεσμό υδρογόνου. Η αλληλεπίδραση του λευκόχρυσου με τις φωσφορικές ομάδες είναι λιγότερο πιθανή (19). Η σημαντική βλάβη, που προκαλεί το cis- σύνπλοκο οφείλεται στο σχηματισμό σταυροειδών δεσμών, που δεν μπορούν να αναγνωρισθούν και να διορθωθούν. Οι βλάβες αυτές δεν διορθώνονται και το κύτταρο πεθαίνει, γιατί δεν μπορεί να συνθέσει DNA (20). Η τοξικότητα του cis- Platin οφείλεται στην *in vivo* υδρόλυσή του προς $\text{cis-}[Pt(NH_3)_2(H_2O)(OH)]$, που μπορεί να σχηματίσει διμερή ή τριμερή μέσω γεφυρών υδροξυλίου. Γνωστά είναι επίσης τα σύμπλοκα του λευκόχρυσου με βιταμίνη C. Διαφέρουν βέβαια από το cis- Platin και έχουν δραστηριότητα και στην *cis* και στην *trans* μορφή τους και μάλιστα μεγαλύτερη από αυτό (40).

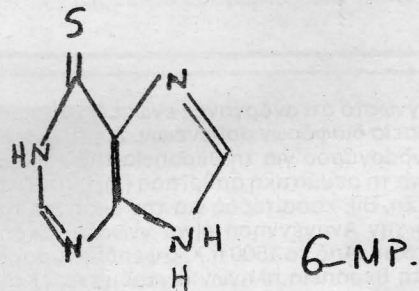
Μετά την ανακάλυψη του $\text{cis-}[Pt(NH_3)_2Cl_2]$ ερεθίστηκε το ενδιαφέρον των ερευνητών για τη μελέτη και άλλων μεταλλικών ιόντων. Το ενδιαφέρον όμως έμεινε στραμμένο κυρίως σε ενώσεις του λευκόχρυσου. Στις Η.Π.Α., το Εθνικό Ινστιτούτο για τον καρκίνο έχει φακέλους για 11000 περίπου ενώσεις μετάλλων και μεταλλοειδών. Από τα 55 στοιχεία, που μελετήθηκαν, τα 35 σχηματίζουν μια τουλάχιστον δραστική ένωση και σε δέκα στοιχεία (Al, V, Ga, Ru, Rh, Ta, Pt, Au, Pb) το 10% των ενώσεών τους δίνουν θετικά αποτελέσματα.

Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στη μελέτη μετάλλων της ομάδας του λευκόχρυσου, Rh(III), Ru(II) και Ru(III), Ir(III), Pt(IV). Εκτός του Pt(II) (d^8) άλλα μέταλλα, που έχουν τη δυνατότητα να σχηματίσουν επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα είναι το Pd(II), ο Au(III), το Rh(I) και το Ir(I). Το Ni(II) σχηματίζει πολύ ευκίνητα σύμπλοκα, ακατάλληλα σύμφωνα με τους κανόνες που αναφέραμε, για κυτταροστατικά. Αντίθετα το ρόδιο, εξαιτίας και της αντιβακτηριακής του δράσης έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών. Είναι γνωστό, ότι τα βαριά μέταλλα που ανήκουν στα μαλακά οξέα, σχηματίζουν σταθερούς δεσμούς με τα βαρύτερα άτομα-δότες. Στο Περιοδικό Σύστημα η ισχύς των δεσμών αυτών αυξάνεται για σύμπλοκα του ίδιου υποκαταστάτη - εκ των άνω προς τα κάτω. Γι' αυτό τα βαρύτερα μέταλλα είναι υπεύθυνα για τις σοβαρότερες βλάβες.

Πολλά σύμπλοκα του ροδίου χρησιμοποιούνται ως βακτηριοκτόνα (π.χ. $\text{trans-}[RhX_2L_4]Y$, όπου L: πυριδίνη ή άλλη ετεροκυκλική αμίνη ή αιθυλενοδιαμίνη και X, Y ανιονικοί υποκαταστάτες). Τα σύμπλοκα $\text{mer-}[RhX_3A_3]$, όπου A: NH_3 ή μονοσχιδής αμίνη ή μια τρισχιδής αμίνη και X: ανιόν, κυρίως το $\text{mer-}[Rh(NH_3)_3Cl_3]$ έχουν μεγάλη δραστηριότητα ως κυτταροστατικά. Το αντίστοιχο σύμπλοκο με Ru(III) παρουσιάζει δραστηριότητα ανάλογη του cis- Platin (7,8). Το σύμπλοκο $[Rh_2(II)(RCOO)_4L_2]$ έδωσε πολύ ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Ενώνεται με τις DNA και RNA πολυμερίσεις και αναστέλλει τη σύνθεση του DNA. Η δραστηριότητα, ο δείκτης παράτασης ζωής (I.L.S.) και η τοξικότητα αυξάνεται μεταβάλλοντας το αλκάλιο από μεθύλιο σε βουτύλιο. (21). Είναι γνωστό, ότι ογκοδέστεροι υποκαταστάτες οδηγούν σε δραστικότερα σύμπλοκα. Το ρόδιο έχει επίσης το πλεονέκτημα να προκαλεί μικρότερες ιστολογικές βλάβες από το ρουθηνίο και τον λευκόχρυσο. Δραστικά σύμπλοκα του ρουθηνίου είναι τα $K_2[RuCl_5(NO)]$, $(NH_4)_3[RuCl_6]$, $K_2[RuCl_5(H_2O)]$ και ιδίως το

$\text{fac-}[RuCl_3(NH_3)_3]$. (22). Αξιόλογα αποτελέσματα δίνει και το $\text{cis-}[RuCl_2(DMSO)_4]$, που μπορεί να χορηγηθεί και σε μεγάλες δόσεις χωρίς σημαντικές τοξικές παρενέργειες. (39).

Υπάρχει η τάση να παρασκευάζονται σύμπλοκα με κυτταροστατικά με σκοπό τη βελτίωση των ιδιοτήτων τους: εκλεκτικότητα, διαλυτότητα, τοξικότητα. Τα μεταλλικά ιόντα δεν μπορούν να περάσουν μόνο τους την κυτταρική μεμβράνη. Ελπίζεται, ότι το σύμπλοκο περνά, ως έχει τη μεμβράνη και ελευθερώνει το μέταλλο μέσα στο κύτταρο. Τα μεταλλικά ιόντα μεταφέρονται ευκολότερα μέσα από τις κυτταρικές μεμβράνες, λόγω της αυξημένης λιποδιαλυτότητας του συμπλόκου. Το μέταλλο μπορεί, να βελτιώσει τη δράση του υποκαταστάτη και αυτός με τη σειρά του, να παρέχει το απαραίτητο χημικό περιβάλλον για την ενεργοποίηση του μετάλλου (24,41). Ανάλογα, έχουν παρασκευασθεί σύμπλοκα μετάλλων με γνωστά αντιβιοτικά, όπως η τετρακυκλίνη, κυκλοσερίνη (23). Η 6-μερκαπτοπουρίνη (6-MP) και η θειογουανίνη είναι



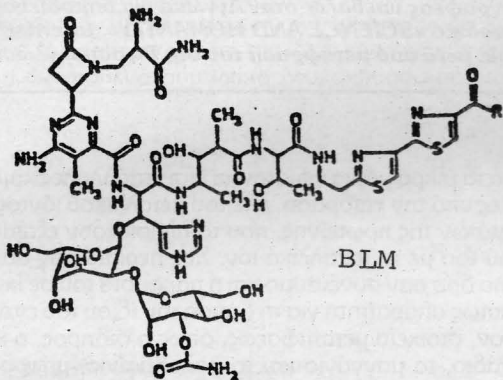
γνωστά κυτταροστατικά (25). Έχουν παρασκευασθεί σύμπλοκα τους με πολλά: $[Pd(6-MP)_2] \cdot 2H_2O$ και $[Pd_3Cl_3(AMP)_4(TG)] \cdot H_2O$. (26). Για να θεωρηθούν αξιόλογο τέτοιου είδους σύμπλοκα, πρέπει να εμφανίζουν δραστηριότητα μεγαλύτερη από τους υποκαταστάτες τους.

Έχουν εξετασθεί σύμπλοκα του Co(II) με βάσεις του Schiff, παρούσαν όμως περιορισμένη δράση (27). Η 8-αζαγουανίνη (8-ag), είναι ισχυρό αντικαρκινικό φάρμακο. (28,41). Ενσωματώνεται στο RNA (29) και καταστρέφει τους δεσμούς υδρογόνου, που υπάρχουν στα μακρομόρια. Το σύμπλοκό της με Co(II), έδωσε θετικά αποτελέσματα (30). Ο μεταβολισμός του χαλκού έχει μελετηθεί σε διάφορα είδη νεοπλασιών. (4). Παρατηρήθηκαν υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης στον ορό του αίματος καρκινοπαθών (31). Ο θεϊκός χαλκός προκαλεί μείωση του βάρους του όγκου, χωρίς παράλληλη παράταση της ζωής του ασθενούς. Η θεραπεία με σύμπλοκα αποδείχθηκε αποτελεσματικότερη. Το σύμπλοκο $Cu(DMG)_2$ (DMG: διμεθυλογλυοξίμη) παρατείνει τη ζωή των ασθενών κατά 200-300% (32). Αποτελεσματικό επίσης είναι το πολυμερές σύμπλοκο του χαλκού με ασπιρίνη. $Cu_2(II)$ (ακετυλοσαλικυλικό)₄. Για να αυξηθεί η λιποδιαλυτότητα δοκίμασαν το $Cu(II)$ (3,5-δισοπροπυλο-ακετυλοσαλικυλικό)₂, που πράγματι απεδείχθη καλύτερο. Αναστέλλει την ανάπτυξη των όγκων και παρατείνει τη ζωή του πάσχοντος. (3). Τα χημικά σύμπλοκα του χαλκού με θειοσεμικαρβαζόνες (T.S.K.) έχουν δραστηριότητα εξαρτώμενη από τα επίπεδα χαλκού, που περιέχονται στη διατροφή. Ο ψευδάργυρος επίσης στα σύμπλοκά του με κετοθειοσεμικαρβαζόνες παρουσιάζει κάποια δραστηριότητα. (33). Είναι γνωστό, ότι ο ψευδάργυρος είναι απαραίτητο ιχνοστοιχείο στον ανθρώπινο οργανισμό. Έγιναν πειράματα για να μελετηθεί η επίδραση της έλλειψης ψευδαργύρου στους κακοήθεις όγκους και παρατηρήθηκε αναστολή της ανάπτυξής τους. (34). Οι ανάγκες των καρκινικών κυττάρων σε ψευδάργυρο παρουσιάζονται αυξημένες, εξαιτίας του ταχύτερου πολλαπλασιασμού τους. Σε περιπτώσεις λευχαιμίας χορηγείται υδατικό διάλυμα $Zn(CH_3COO)_2$ (35).

Το γάλλιο προσλαμβάνεται από τα κακοήθη κύτταρα σε μεγαλύτερο ποσοστό, απ' ότι στα υγιή. Γι' αυτό το ραδιενεργό ισότοπο ^{67}Ga χρησιμοποιείται για ανίχνευση και απεικόνιση νεοπλασμάτων. Όσο μεγαλύτερη είναι η διαφορά συγκέντρωσής του ^{67}Ga στα κακοήθη και στα υγιή κύτταρα, τόσο σαφέστερα απεικονίζεται ο όγκος. Τα $Ga(NO_3)_3$ σταματά την

ανάπτυξη καρκινικών όγκων και εξετάζεται η δυνατότητα έγκρισής του για χρήση στις Η.Π.Α. (36). Άλλα στοιχεία της τρίτης ομάδας του Περιοδικού Συστήματος (Th,Al,In) εμφανίζουν κυτταροστατική δράση και τοξικότητα αντιστρόφως ανάλογη των ατομικών τους βαρών.

Η μπλεομυκίνη (BLM) είναι γνωστό αντικαρκινικό γλυκοπεπτιδικό αντιβιοτικό. Χρησιμοποιείται ήδη από το 1966. Η δράση της οφείλεται στην πρόσδεσή της στο DNA, με συγκεκριμένες νουκλεϊνικές βάσεις, τις οποίες απομακρύνει, διακόπτοντας τη διπλή έλικα. (37). Τα χηλικά σύμπλοκά της με ⁵⁷Co και ^{99m}Tc μελετώνται για την ικανότητά τους να απεικονίζουν καρκινώματα. Το σύμπλοκό της με ⁵⁷Co προσλαμβάνεται από τα κακοήθη κύτταρα 50:1 σε σχέση με τα υγιή. Σύμπλοκα του ^{99m}Tc με κιτρικό οξύ, πυροφωσφορικό οξύ δίδουν ικανοποιητικά αποτελέσματα στον εντοπισμό κακοήθων όγκων. (38).



Τα σύμπλοκα μεταλλικών ιόντων δεν είναι πανάκεια για τη θεραπεία του καρκίνου. Τα μέταλλα είναι γνωστό, ότι αντιδρούν με μεγάλη ποικιλία βιολογικών μακρομορίων. Γι' αυτό άλλωστε υπάρχουν αυξημένες πιθανότητες παρενεργειών. Τα φάρμακα που κυκλοφορούν, οργανικά και ανόργανα, δε δρουν εκλεκτικά στους καρκινικούς όγκους, αλλά πλήττουν αδιακρίτως όλα τα κύτταρα, που πολλαπλασιάζονται γρήγορα. Η μελέτη του είδους των δεσμών, της ευκινησίας των υποκαταστατών, άλλων φυσικών και χημικών παραμέτρων συντελεί στην κατανόηση του προβλήματος. Ουσιαστικός όμως στόχος παραμένει η εκλεκτικότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΠΑΡΑΠΟΜΠΕΣ.

1. W.J. Frajola and P.B. Mitchell, *Fed. Proc.* **26**, 780 (1967).
2. P.J. Sadler, *Chem. in Britain* p.182, March (1982).
3. W.J. Pories, J.H. Henzel, C.G. Rod and W.H. Srain, *Lancet* **1**, 121 (1967).
4. R.J.R. Sorenson, *Metal Ions Biol. Syst.* **14**, 1982.
5. G.L. Eichorn, *Metal Ions Gen. Inform. Transfer* **3**, 40 (1981).
6. L.G. Marzilli, T.J. Kisternacher and G.L. Eichorn, *Metal Ions Biol.* **1**, 179 (1980).
7. M.J. Cleare and P.C. Hydes, *Metal Ions Biol. Syst* **11**, (1980).
8. W.A. Collier and F. Krauss, *Z. Krebsforsch.* **34**, 526 (1931).
9. a. T.A. Trainoritch, G. Beirne and C. Beine, *Cancer*, **19**, 867 (1966).
- b. H.B. Devlin, *Proc. Roy. Soc. Med.* **61**, 341 (1968).
10. H.J. Isaaq, *Metal Ions in Biol. Syst.* **10** (1980).
11. S.E. Bryan, *Met. Ions Gen. Inf. Trans.* **3**, 99 (1981).
12. M.A. Sirover and L.A. Loeb, *Science* **194**, 1434 (1976).
13. B. Rosenberg, L. Van Camp and T. Krigas, *Nature* **205**, 698 (1965); *J. Biol. Chem.* **242**, 1347 (1967).
14. B. Rosenberg, L. Van Camp, J.E. Trosko and V.H. Mansour, *Nature*, **222**, 385 (1969).
15. a. M.J. Cleare and J.D. Hoeschele, *Bioinorg. Chem.* **2**, 187 (1973).
- b. T.A. Connors, M. Jones, W.C.J. Ross et al. *Chem. Biol. Inter.* **5**, 415 (1972); *ibid.* **11**, 45 (1975).
16. M.J. Cleare, P.C. Hydes, B.W. Malerbi and P.M. Watkins, *Biochim.* **60**, 835 (1978).
17. M.J. Cleare and J.D. Hoeschele, *Plat. Met. Rev.* **17**, 2 (1973).
18. G.L. Cohen, W.R. Bauer, K.J. Barton and S.L. Lippard, *Science* **203**, 1014 (1979).
19. D.D. Van Hoff and M. Rozenzweig, *Adv. Pharm. Chemother.* **16**, 273 (1979).

20. S.L. Lippard, *Science*, **218** 1075 (1982).
21. R.A. Howard, E. Shewood, A. Erick, A.P. Kimball and J.L. Bear, *J. Med. Chem.* **20**, 943 (1977).
22. J.R. Durig, J. Danneman, W.D. Behnke and E.E. Mercer, *Chem. Biol. Interact.* **13**, 287 (1976).
23. a. C. Preti and G. Tosi, *Aust. J. Chem.*, **33**, 57 (1980).
24. Γρηγοράτου Ανδριανή, Διδακτορική Διατριβή: «Μελέτη Συμπλόκων Μεταλλικών Ιόντων με 5-Αδενοσινομονοφωσφορικό οξύ, 6-Μερκαπτοπουρίνη και το Ριβοσιδιότης και 8-Αζαπουρίνες».
25. R.W. Brockamn, *Cancer Res.* **23**, 1191 (1963); *ibid.* **13**, 593 (1953).
26. M. Das and S.E. Livingstone, *Brit. J. Cancer.*, **38**, 325 (1978).
27. E.M. Hodnett and W.J. Dunn, *J. Med. Chem.* **15**, 339 (1972).
28. G.W. Kidder, V.C. Dewey, R.E. Parks and G.L. Woodside, *Science*, **109**, 511 (1949).
29. R.E.F. Matthews and D.J. Smith, *Nature*, **177**, 271 (1956).
30. K. Yui, *Jap. J. Bacter.* **14**, 411 (1959).
31. S.W.C. Leuthauser, L.W. Oberley, T.D. Oberley and J.R.J. Sorenson, *J. Nat. Cancer Inst.* **66**, 1077 (1981).
32. a. D.H. Petering, *Biochem. Pharmacol.* **23**, 567 (1974).
- b. A.C. Sartorelli and B.A. Booth, *Cancer Res.* **27**, 1614 (1967).
33. B.A. Booth, D.G. John, J.R. Bertino and A.C. Sartorelli, *Nature*, **217**, 250 (1968).
34. D.H. Barr and J.W. Harris, *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **144**, 284 (1973).
35. J.L. Phillips and P.S. Sheridan, *J. Nat. Cancer Inst.* **57**, 361 (1976).
36. R.H. Adamson, G.P. Canellos and A. Sieher, *Cancer Chemother. Rep. Part I*, **59**, 599 (1975).
37. H. Umezawa et al *J. Antibiot. Ser. A* **19**, 200 (1966); **19**, 210 (1966).
38. A. Yokoyama and H. Saji, *Metal Ions Biol. Syst.* **10**, (1980).
39. T. Giraldi, G. Sava, G. Bertoli et al. *Cancer Res.* **37**, 2662 (1977).
40. a. L.S. Hollis, A.R. Amudsen and E.W. Stern, *J. Amer. Chem. Soc.* **107**, 274 (1985).
- b. *Science*, September 17, p. 29 (1984).
41. a. A. Grigoratou and N. Katsaros, *J. Inorg. Biochem.* **25**, 131 (1985).
- b. A. Grigoratou and N. Katsaros, *Inorg. Chim. Acta*, **108**, 41 (1985); *ibid.* **108**, 173 (1985).

Summary

Metal ions complexes to cancer chemotherapy

N. Katsaros and A. Grigoratos

Cancer chemotherapy has been used since 1945. At first, heavy metals were considered as highly toxic. Since 1969, after the discovery of cis-platin (cis-Pt(NH₃)₂) anticancer activity, inorganic compounds are used for therapeutic purposes. Many research projects were dealing with the problem of the correlation of the difference of concentration of metal ions, in healthy and malignant cells. It was also found that metals which cause mistakes in the DNA replication process, cause mutations or cancer.

Many inorganic complexes have been studied. Certain empirical rules have been confirmed for the cytostatic action of inorganic complexes. However, these rules can not guarantee the complex activity towards malignant cells. Experiments prove that the neutral complexes are more effective than the charged ones. Complexes with labile leaving groups are highly toxic. The stereochemistry of inorganic complexes seems to be important, too. The higher the solubility of the complex in water and non aqueous solutions, the higher the anticancer activity it exhibits.

The accurate mechanism of the action of cisplatin and other inorganic complexes is not known. Among 55 elements that have been used about 35 of them form at least one active complex. The most promising results are given by Al, V, Ga, Ta, Pb and especially by Pt, Ru, Rh and Au 10% of their complexes give positive results as anticancer agents.

Nowadays, there is a trend to prepare and test complexes of these promising metal ions with the widely used organic anticancer drugs, in order to increase their activity. However, the main problem of cancer chemotherapy, drug selectivity, remains unsolved.

«Σύμπλοκα συντάξεως λευκοχρύσου στη χημειοθεραπεία του καρκίνου. Σύμπλοκα νουκλεοζιτών με Pt(II) και Pd(II)».

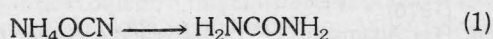
ΝΙΚΟΛΑΟΥ Δ. ΧΑΤΖΗΛΙΑΔΗ*

* Αναπληρωτή Καθηγήτη Ανόργανης και Γενικής Χημείας του Παν/μίου Ιωαννίνων

* το άρθρο αυτό αποτελεί μετάφραση του άρθρου που ο συγγραφέας υπέβαλλε στην Αγγλική για δημοσίευση στο περιοδικό «SCIENCE AND HUMANITY», International year book, μετά από μετάφρασή του στη Ρωσική γλώσσα.

Εισαγωγή

Η μυστηριώδης ζωϊκή δύναμη (*vis vitalis*) απαραίτητη για τη σύνθεση οργανικών ουσιών από ζώντες οργανισμούς, αποδείχτηκε ότι ήταν μύθος, όταν ο Wöhler συνέθεσε για πρώτη φορά ουρία από κυανιούχο αμμώνιο, το 1828:



Αποδείχτηκε έτσι η άμεση σχέση μεταξύ ανόργανων και οργανικών ενώσεων, καθώς και η δυνατότητα σύνθεσης των πρώτων από τις δεύτερες και αντιστρόφως.

Είναι γνωστό σήμερα, ότι από τα 92 σταθερά φυσικά στοιχεία του περιοδικού πίνακα, μόνο μερικά απαντώνται σε ενώσεις ζώντων οργανισμών. Η χημεία των οργανικών ενώσεων και των ενώσεων που απαντώνται σε ζώντες οργανισμούς κυριαρχείται, όπως είναι γνωστό, από τη χημεία του άνθρακα. Σημαντική σημασία έχουν και οι χημείες των στοιχείων υδρογόνου, οξυγόνου και αζώτου. Πάντως εκτός από αυτά, ένα σύνολο περίπου 25 στοιχείων θεωρούνται σαν απαραίτητα για την υγιή ανθρώπινη ζωή (Πίνακας 1). Όπως φαίνεται από τον Πίνακα αυτό, πολλά από τα στοιχεία αυτά είναι μέταλλα που χρησιμοποιούνται στις περισσότερες περιπτώσεις σε ίχνη από τους ζωϊκούς οργανισμούς για την κανονική τους λειτουργία.

Πίνακας 1

H										C	N	O	F
Na	Mg									Si	P	S	Cl
K	Ca	V	Cr	Mn	Fe	Co	Cu	Zn				Se	Br
			Mo							Sn			I

Υπάρχουν πολλοί και διαφορετικοί τρόποι με τους οποίους τα μεταλλικά ιόντα διευκολύνουν ή καθορίζουν απολύτως τις αναγκαίες βιοχημικές πορείες στα ζώντα κύτταρα. Ίσως ο απλούστερος ρόλος τους είναι η έλξη, σαν θετικά φορτισμένων σωματιδίων, αρνητικών κέντρων άλλων μορίων, π.χ. πρωτεϊνών. Δύο ή περισσότερα τμήματα του ίδιου μακρομορίου ή δύο ή περισσότερα διαφορετικά μόρια μπορούν με τον τρόπο αυτό να συγκρατούνται μαζί. Αποτέλεσμα αυτού είναι η δημιουργία μακρομορίων, όπως στα οστά και στις ίνες των μυών. Στα μεταλλοένζυμα εξάλλου, ένα μεταλλικό ιόν μπορεί να συνδέεται ισχυρά με ένα ορισμένο αριθμό ενεργών ομάδων, π.χ. αμινοξέων που χρησιμοποιούνται σαν υποκατάστατες· επειδή όμως οι θέσεις δεσμού του δεν είναι όλες κορεσμένες, είναι δυνατόν να το πλησιάσουν άλλα μικρά μόρια.

Αυτά τα μικρά μόρια υφίστανται έτσι κατάλληλες χημικές μεταβολές υπό την επίδραση, είτε του μεταλλικού ιόντος, ή άλλων τμημάτων της πρωτεΐνης, που το πλησιάζουν εξαιτίας του δεσμού του με το μεταλλικό ιόν. Στις περιπτώσεις αυτές, το μέταλλο δρα σαν συνένζυμο και η παρουσία του σε ίχνη είναι απολύτως απαραίτητη για τη δράση του ίδιου του ενζύμου. Επιπλέον, στοιχεία μεταπτώσεως, όπως ο σίδηρος, ο χαλκός, το βανάδιο, το μαγγάνιο και το μολυβδαίνιο, μπορούν να λάβουν μέρος σε μια ποικιλία αναγκαία για τον ζώντα οργανισμό, ανηδράσεων οξειδοαναγωγής, σαν αποτέλεσμα του πολλαπλού τους σθένους. Τέλος, μέταλλα αλκαλίων, όπως Na⁺ και K⁺ μπορούν να διέρχονται μέσω ημιπερατών κυτταρικών μεμβρανών και να δημιουργούν με τις άνισες συγκεντρώσεις τους μέσα και έξω από το κύτταρο, διαφορά δυναμικού που μπορεί να μετατρέπεται σε χρήσιμο έργο.

Τα μέταλλα είναι επομένως αναγκαία είτε σε ίχνη, είτε σε μεγαλύτερα ποσά από τους ζώντες οργανισμούς για την κανονική τους λειτουργία, σε πολλές περιπτώσεις. Η παρουσίαση όλων αυτών των περιπτώσεων δεν αποτελεί σκοπό αυτού του άρθρου. Πρέπει εν τούτοις να τονιστεί, ότι ποσότητες μετάλλων μικρότερες ή μεγαλύτερες από αυτές που πραγματικά απαιτούνται, οδηγούν σε δυσλειτουργία ή ακόμη και θάνατο των ζώντων κυττάρων. Τα βαρέα μέταλλα εξάλλου, προκαλούν δηλητηρίαση των ζώντων οργανισμών.

Αντικαρκινικές ιδιότητες των συμπλόκων συντάξεως του λευκοχρύσου

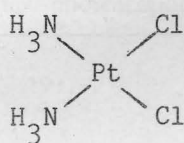
Ο λευκόχρυσος δεν είναι απαραίτητο στοιχείο για τους ζώντες οργανισμούς (Βλέπε Πίνακα 1), ακόμη και σε ίχνη. Αντίθετα, προκαλεί δηλητηριάσεις, σαν βαρύ μέταλλο. Οι εργάτες των ορυχείων λευκοχρύσου υποφέρουν συνήθως από τοξική ρηνίπδα, βρογχικό άσθμα, αναπνευστικές αλλεργίες και άλλες χρόνιες ασθένειες¹⁻⁵. Συγκεντρώσεις 1×10^{-6} μmoles/ml τετραχλωριολευκοχρυσικού καλίου (II) ή εξαχλωριολευκοχρυσικού καλίου (IV), προκαλούν βραχύτητα της αναπνοής και λιποθυμικές ερεθιστικές ανηδράσεις⁶. Η περιεκτικότητα λευκοχρύσου σε απορρίματα επεξεργασίας του στην ατμόσφαιρα είναι 1-50 γ/μ³⁶. Είναι φανερό επομένως ότι κάθε ζωντανός οργανισμός μπορεί να ανεκθεί μόνο ορισμένη ποσότητα λευκοχρύσου σε ίχνη, ενώ πέρα απ' αυτή δεν μπορεί να λειτουργεί κανονικά.

Το 1964 ο Rosenberg κ.ά.⁷ εφαρμόζοντας εναλλασσόμενο ρεύμα μεταξύ δύο ηλεκτροδίων λευκοχρύσου, βαπτισμένων μέσα σε δοχείο όπου αναπτύσσονται βακτηρίδια Escherichia Coli και που περιείχε επίσης χλωριούχο αμμώνιο σαν πηγή αζώτου (θρεπτικό συστατικό), παρατήρησε ότι η πυκνότητα

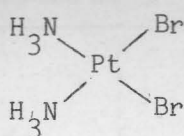
των βακτηριδίων μειωνόταν με το χρόνο. Όταν το ρεύμα σταματούσε, τα βακτηρίδια αναπτύσσονταν και πάλι, ενώ όταν αφήνονταν να ξαναπεράσει δεν παρατηρείτο αναχαίτιση της αναπτύξεως, αλλά αντίθετα παραγωγή μακρών νημάτων. Με αφαίρεση στη συνέχεια των ηλεκτροδίων λευκοχρύσου από το δοχείο του Escherichia Coli, παρατηρείτο το αυτό αποτέλεσμα. Από την παρατήρηση αυτή ο Rosenberg⁸ συμπέρανε ότι η συμπεριφορά αυτή θα έπρεπε να οφείλεται στη δημιουργία κάποιων χημικών ουσιών με μακρά διάρκεια ζωής που παράγονταν με ηλεκτρόλυση στα ηλεκτρόδια λευκοχρύσου (~10ppm). Μετά από δύο επιπλέον χρόνια εντατικής εργασίας, βρέθηκε ότι αυτές οι ενώσεις ήταν το **cis**-διχλωροδιαμινολευκόχρυσος (II) και **cis**-τετραχλωροδιαμινολευκόχρυσος (IV)⁹⁻¹¹. Περαιτέρω μελέτη της ίδιας ερευνητικής ομάδας έδειξε ότι φορτισμένα σύμπλοκα λευκοχρύσου σε διάλυμα

δρούσαν βακτηριοστακτικά, ενώ τα ουδέτερα αναχαίτιζαν τη διαίρεση των κυττάρων, χωρίς αναχαίτιση της αναπτύξεως και με παραγωγή νημάτων¹⁰⁻¹².

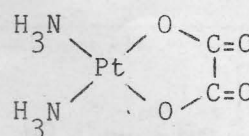
Από αυτές τις παρατηρήσεις και τον τρόπο δράσεως των συμπλόκων αυτών στα βακτηριακά κύτταρα, ο Rosenberg και οι συνεργάτες του είχαν την ιδέα να τα χρησιμοποιήσουν εναντίον ταχέως αυξανόμενων καρκινικών κυττάρων. Πράγματι, το σύμπλοκο **cis**-διχλωροδιαμινολευκόχρυσος (II) ή όπως τώρα ονομάζεται **cis**-πλατίν κι ένας αριθμός αναλόγων του που φαίνονται στο Σχήμα 1, χρησιμοποιήθηκαν κατά του στερεού σαρκόματος-180, στα λευκά Ελβετικά ποντίκια και βρέθηκαν να αναχαίτουν πλήρως την ανάπτυξη του όγκου, όταν παρέχονται σε μη τοξικές δόσεις, ανεκτές από τα ποντίκια (~13 mg/Kg).



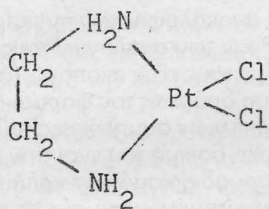
cis-διαμινο-διχλωρο
λευκόχρυσος (II)



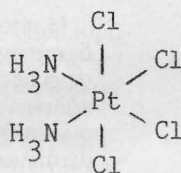
cis-διαμινο-διβρωμο
λευκόχρυσος (II)



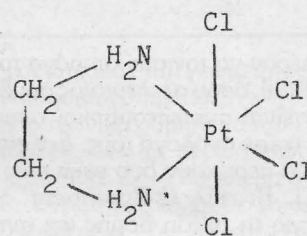
διαμινο-οξαλάτο
λευκόχρυσος (II)



αιθυλενεδιαμινο-διχλωρο
λευκόχρυσος (II)



cis-διαμινο-τετραχλωρο
λευκόχρυσος (IV)



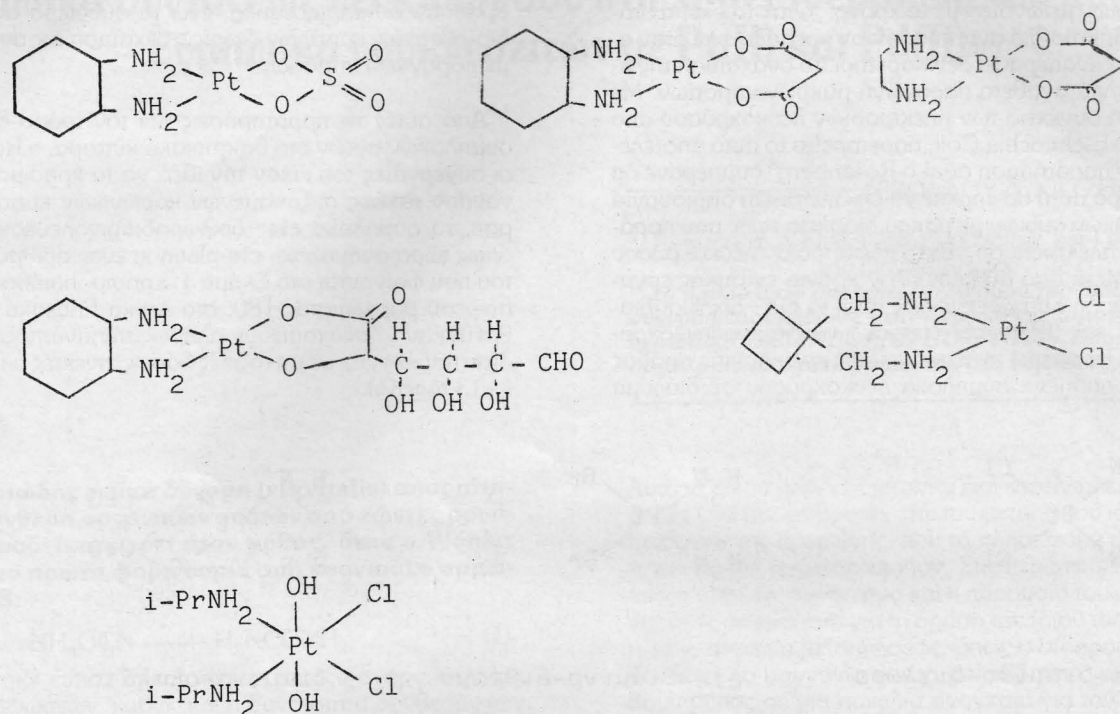
αιθυλενεδιαμινο-
τετραχλωρο-λευκόχρυσος (IV)

Σχ. 1. Στερεοχημείες των πρώτων αντικαρκινικών ενώσεων Pt(II) και Pt(IV).

Το **cis**-DDP χρησιμοποιήθηκε ακολούθως εναντίον του όγκου L 1210 και βρέθηκε δραστικό¹³. Όπως κατόπιν συνεχής κι επίπονη έρευνα έδειξε, το φάρμακο είχε την ικανότητα να απενεργοποιεί ιούς που μετατρέπουν DNA ή μετατρέπουν DNA¹⁴⁻¹⁶, να προκαλεί μεταλλάξεις¹⁷⁻¹⁹, να επιφέρει πρόφαση σε λυσογενή βακτηρίδια²⁰ και να σκοτώνει τους μεταλλάκτες του Escherichia Coli ανεπαρκείς για επισκευές του DNA²¹. Αποδείχτηκε επίσης ότι το **cis**-DDP αναχαίτιζε τη σύνθεση του DNA²²⁻²⁴ και μπορεί να συνδεθεί μαζί του^{25,26}. Το **cis**-DDP προκαλεί μεταλλάξεις και είναι καρκινογόνος²⁷⁻²⁸. Είναι επίσης βακτηριοστατικό και αντιθρομβικό²⁹. Αν και δεν έχει ακόμη σαφώς αποδειχτεί ότι οι αντικαρκινικές ιδιότητες του **cis**-DDP οφείλονται σε αλληλεπίδρασή του με το DNA³⁰, βρέθηκε ότι το φάρμακο επηρεάζει μάλλον απ' ευ-

θείας το τελευταίο παρά το ένζυμο της πολυμεράσης^{31,32}.

Σήμερα το **cis**-DDP είναι γνωστό ότι δρα εναντίον μιας μεγάλης ποικιλίας ανθρώπινων όγκων, είτε μόνο του, είτε σε συνδυαστική χημιοθεραπεία. Θεραπεία πλήρως τους καρκίνους των όρχεων και των ωοθηκών και δρα επίσης αποτελεσματικά κατά καρκίνων του εγκεφάλου, του λαιμού, της ουροδόχου κύστεως, του προστάτη, των πνευμόνων, του αυχένος και μερικούς παιδιατρικούς καρκίνους. Το φάρμακο έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε συνδυαστική χημιοθεραπεία του καρκίνου με Βινπλαστίνη, Μπλεομυκίνη, Αδριαμικίνη, μεθοτρεξάτη κ.α. Αναλήφθηκε εξάλλου μεγάλη προσπάθεια για την ανάπτυξη άλλων φαρμάκων, αναλόγων του **cis**-DDP, με μεγαλύτερη αντικαρκινική δράση απ' αυτό. Μερικές από αυτές τις ενώσεις φαίνονται στο Σχήμα 2.



Σχ. 2. Μερικά σύμπλοκα λευκοχρύσου με μεγάλη αντικαρκινική δράση.

Είναι ενδιαφέρον να τονιστεί ότι μόνο τα **cis** τετραγωνικά σύμπλοκα του Pt(II), όπου ο τελευταίος συνδέεται με δύο αζωτούχες βάσεις, είναι αποτελεσματικοί αντικαρκινικοί παράγοντες, ενώ τα **trans** ανάλογά τους, δεν είναι. Τα σύμπλοκα πρέπει επίσης να περιέχουν δύο ευκίνητες αναχωρούσες ομάδες, όπως Cl, Br, κτλ. Ο Rosenberg⁸ αναφέρει τους πιο κάτω κανόνες για τη σχέση δομής και αντικαρκινικής δράσης συμπλόκων Pt(II).

1. Τα σύμπλοκα πρέπει να ανταλλάσσουν μόνο μερικώς υποκαταστάτες ταχέως, σε αντιδράσεις με βιολογικά μόρια.
2. Τα σύμπλοκα πρέπει να είναι ηλεκτρικά ουδέτερα, αν και η δραστική τους μορφή μπορεί να είναι φορτισμένη, αφού υποστούν αντιδράσεις αντικαταστάσεως υποκαταστατών μέσα στον οργανισμό του ζώου.
3. Απαιτούνται δύο **cis** μονοδοντικές (ή μία διδοντική) εξερχόμενες ομάδες. Τα αντίστοιχα **trans** ισομερή δεν είναι δραστικά.
4. Οι ταχύτητες ανταλλαγής των υποκαταστατών αυτών πρέπει να εμπίπτουν μέσα σε ορισμένα όρια ευκινησίας.
5. Οι μη ανταλλασσόμενοι υποκαταστάτες πρέπει να συνδέονται με το μέταλλο ισχυρά και είναι συνήθως σχετικά αδρανή συστήματα αμινών.

Παρότι το **cis**-DDP είναι ισχυρός αντικαρκινικός παράγων, παρουσιάζει εν τούτοις κι ένα αριθμό παράπλευρων φαινομένων και τοξικότητων, οι πιο σπουδαίες από τις οποίες είναι: ναυτία, εμετός, ρηνική τοξικότητα, ωτοτοξικότητα, νεφροπάθεια, μυελοκαταστολή, τέτανο και αλλεργικές αντιδράσεις. Η καταστροφή που προκαλεί το φάρμακο στους νεφρούς μειώνεται, όταν χρησιμοποιείται εκτεταμένη ενδοφλέβια διούρηση με ή χωρίς τη χρήση άλλων διουρητικών. Η ναυτία και ο εμετός θεωρούνται ότι καθορίζουν την ανώτατη δόση του φαρμάκου που δεν μπορεί έτσι να υπερβαίνει τα $\sim 120 \text{ mg/cm}^3$.

Η σπουδαιότητα της ανακάλυψης των αντικαρκινικών ιδιοτήτων του **cis**-DDP και των αναλόγων τους, οδήγησε σε ενταταμένη έρευνα με τους εξής σκοπούς, (α) την ανακάλυψη του μηχανισμού δράσεως του φαρμάκου, (β) την ανάπτυξη νέων αντικαρκινικών συμπλόκων Pt(II) ή άλλων μετάλλων, (γ) την κλινική δοκιμή του εναντίον διαφόρων τύπων όγκων και τον προσδιορισμό των καλύτερων συνθηκών της χρήσεώς του, είτε μόνου του, είτε σε συνδυαστική χημιοθεραπεία, (δ) τη μελέτη και ελάττωση των παράπλευρων αποτελεσμάτων του και των τοξικότητων του. Ο αριθμός των δημοσιευμένων εργασιών που έχουν σχέση με τα θέματα αυτά έχει αυξηθεί υπερβολικά τα τελευταία χρόνια. Τα περισσότερα αποτελέσματα των ερευνών αυτών έχουν ανακοινωθεί κυρίως σε 4 διεθνή συνέδρια, στο Μίτσιγκαν (1971) των ΗΠΑ, Οξφόρδη (1973) της Αγγλίας, Ντάλλας (1976) των ΗΠΑ και στο Βερμόντ (1983) των ΗΠΑ και περιέχονται στα πρακτικά αυτών των συνεδρίων. Το 5^ο σχετικό συνέδριο έχει προγραμματιστεί να γίνει τον Ιούνιο του 1987 στην Πάδοβα της Ιταλίας.

Αφού από τα πρώτα πειράματα είχε γίνει γνωστό ότι οι αντικαρκινικές ιδιότητες του Pt(II) οφείλονταν κυρίως σ' ένα πρωταρχικό τραύμα που προκαλούσε στο DNA κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγής του⁹, ήταν αμέσως φανερό ότι μελέτες αλληλεπιδράσεων Pt(II) με συστατικά του DNA ή του ίδιου του DNA, θα μπορούσαν πολύ να βοηθήσουν στην κατανόηση του μηχανισμού δράσεως του φαρμάκου. Οι αλληλεπιδράσεις του Pt(II) με τις ετεροκυκλικές βάσεις του DNA, όπως η αδενίνη, η γουανίνη, η κυτοσίνη, η θυμίνη, τους νεοκλεοζίτες αδενοσίνη, γουανοσίνη, κυτιδίνη, θυμιδίνη, τα αντίστοιχα νουκλεοτίδια και ανάλογους υποκαταστάτες, όπως η ινσοσίνη, η 6-μερκαπτοϊνσοσίνη, η 6-μερκαπτογουανοσίνη κ.α. αποτελούσαν πρόκληση για εξερεύνηση από τους ανόργανους χημικούς. Οι ανάλογες

αντιδράσεις με Pd(II) παρουσιάζουν επίσης ενδιαφέρον, επειδή η χημεία του μετάλλου αυτού μοιάζει πολύ μ' αυτή του Pt(II), αφού και αυτό σχηματίζει τετραγωνικά σύμπλοκα κι επιπλέον εμφανίζει το πλεονέκτημα να εφυδατώνεται γρηγορότερα από το Pt(II), ενώ ήταν γνωστό ότι το **cis-DDP** αντιδρούσε υπό την τελική μορφή **cis-[Pt(NH₃)₂(H₂O)₂]Cl₂** μέσα στον οργανισμό.

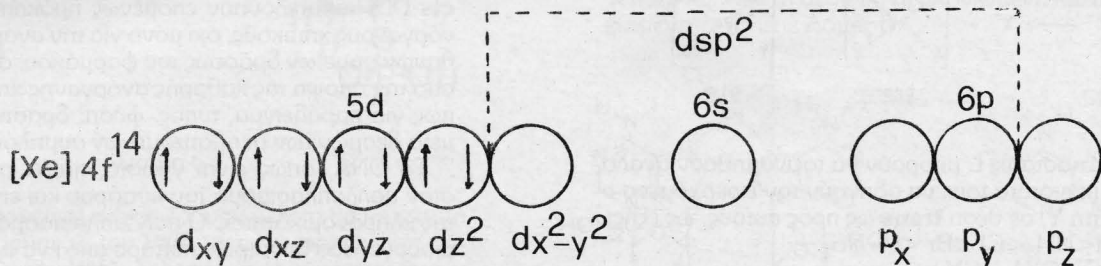
Στο άρθρο μου αυτό επομένως, επιθυμώ ν' αναφερθώ στ' αποτελέσματα μελετών αλληλεπιδράσεων Pt(II) και Pd(II) με μία ποικιλία νουκλεοζιτών πουρίνης και πυριμιδίνης που εκτελέστηκαν κυρίως από τη δική μας ερευνητική ομάδα. Οι μελέτες αυτές μπορούν να θεωρηθούν σαν αρχικές και ακολουθούνται από πολλές άλλες, μαζί με τον προσδιορισμό πολλών δομών συμπλόκων των δύο αυτών μετάλλων με διάφορες πουρινικές και πυριμιδινικές βάσεις, με τη βοήθεια των ακτίνων-Χ. Πριν από την παρουσίαση των αποτελεσμάτων αυτών που θα γίνει από την

πλευρά κυρίως ενός ανόργανου χημικού είναι ίσως αναγκαίο να παρουσιαστεί σε συντομία η χημεία του Pt εν γένει.

Η χημεία του λευκοχρύσου γενικά

Ο λευκόχρυσος μαζί με τα στοιχεία, ρουθίνιο (Ru), ρόδιο (Rh), παλλάδιο (Pd), όσμιο (Os) και ιρίδιο (Ir) ανήκει στην καλούμενη οικογένεια στοιχείων του λευκοχρύσου. Έχει ατομικό αριθμό 78 και ανήκει στην 3^η ομάδα των στοιχείων μεταπτώσεως. Είναι σήμερα γνωστές ενώσεις του λευκοχρύσου με αριθμό οξειδωσης του μετάλλου από 0 έως +6. Μεταξύ αυτών οι πιο συχνά απαντώμενες και πιο σταθερές είναι οι καταστάσεις οξειδωσεως +2 και +4, με πιο σταθερή ακόμη, την πρώτη.

Ο λευκόχρυσος(II) περιέχει 76 ηλεκτρόνια που κατανέμονται ακολούθως:



Σχήμα 3

Είναι επομένως σύστημα d⁸ που επιτρέπει υβριδισμό dsp² με τέσσερις υποκαταστάτες γύρω από το μέταλλο και το σχηματισμό των πιο σταθερών γνωστών τετραγωνικών συμπλόκων.

Η τετραγωνικότητα των συμπλόκων του Pt(II) ανακαλύφθηκε για πρώτη φορά από το Werner³³ το 1893, ο οποίος βρήκε δύο γεωμετρικά ισομερή για το σύμπλοκο Pt(NH₃)₂Cl₂, τα **cis** και **trans**. Αυτά τα ισομερή δε θα υπήρχαν, εάν η γεωμετρία γύρω από το μέταλλο ήταν τετραεδρική και όχι τετραγωνική. Το **cis**-Pt(NH₃)₂Cl₂ εξάλλου, ήταν γνωστό από το 1845, σαν το άλας του Peyrone.

Για ένα μέταλλο δομής d⁸ προημάται η τετραγωνική από την οκταεδρική γεωμετρία, για τους πιο κάτω λόγους:

(α) *Αύξηση της ισχύος του δεσμού σ*

Τόσο στα οκταεδρικά, όσο και στα επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα, το τροχιακό dx²-y² είναι αντιδεσμικό σε σχέση με τους υποκαταστάτες του επιπέδου xy. Στα επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα το τροχιακό αυτό είναι κενό και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της ισχύος του δεσμού σ. Επίσης το τροχιακό d_z² που δεν χρησιμοποιείται για δεσμό κατά μήκος του άξονα z μπορεί να υβριδιστεί με τα s τροχιακά και να συνεισφέρει έτσι στην αύξηση του δεσμού σ, στο επίπεδο xy.

(β) *Αύξηση της ισχύος του δεσμού π*

Με χρήση των τροχιακών d_{xy}, d_{yz} και p_z η ισχύς του δεσμού π, εκτός επιπέδου μετάλλου-υποκαταστάτη αυξάνεται περισσότερο στα τετραγωνικά, απ' ότι στα οκταεδρικά σύμπλοκα. Αυτό συμβαίνει περισσότερο στα βαρέα μέταλλα που διαθέτουν πιο εκτεταμένα στο χώρο τροχιακά. Γι' αυτό το λόγο τα περισσότερα συχνά απαντώμενα και περισσότερο σταθερά τετραγωνικά σύμπλοκα είναι αυτά του Pt(II), αν και το Ni(II) μπορεί επίσης να παρέχει σε μερικές περιπτώσεις τετραγωνικά σύμπλοκα. Σε σπάνιες περιπτώ-

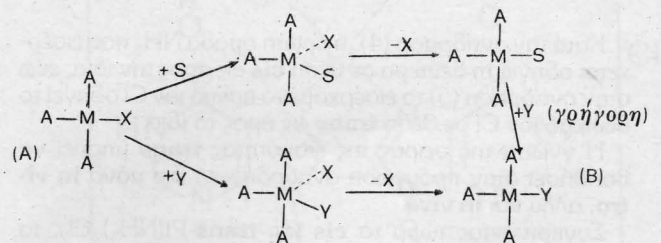
σεις απαντώνται σύμπλοκα Pt(II) γεωμετρίας τριγωνικής διπυραμίδας, πενταύποκατεστημένα³⁵.

Τα επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα του Pt(II) είναι θερμοδυναμικά σταθερά, ενώ τα περισσότερο σταθερά του σύμπλοκα σχηματίζονται με τα βαρύτερα άτομα σαν υποκαταστάτες. Η σταθερότητα ακολουθεί τη σειρά, F<Cl<Br<I, O<<S~Se~Te, N<<P>As>Sb>Bi, και γενικά S~C>I>Br>Cl>N>O>F.

Ο Pt(II) επομένως είναι ένα ασθενές οξύ κατά Lewis. Για τα ισχυρά οξέα κατά Lewis, όπως π.χ. το Co(III), ισχύει η αντίθετη ακριβώς της πιο πάνω σειράς σταθερότητας.

Τα επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα του Pt(II) είναι εξάλλου κινητικά αδρανή, σε αντίθεση με αυτά του Pd(II), όπου οι αντιδράσεις αντικαταστάσεως υποκαταστάτων γίνονται 10⁵ φορές ταχύτερα. Για μέταλλα μεταπτώσεως της ίδιας ηλεκτρονιακής δομής d η κινητική αδράνεια των συμπλόκων τους αυξάνει κατά τη σειρά, στοιχεία μεταπτώσεως 1^{ns} σειράς <2^{ns} σειράς <3^{ns} σειράς.

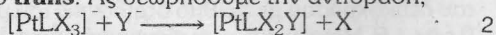
Οι αντιδράσεις αντικαταστάσεως υποκαταστατών στα επίπεδα τετραγωνικά σύμπλοκα ακολουθούν τις πορείες:



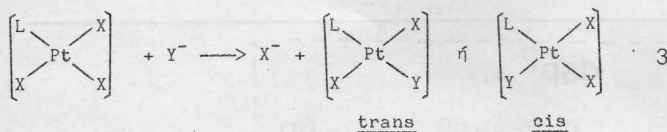
Σχήμα 4

Κατά την άνω πορεία του Σχήματος 4 η ευκίνητη ομάδα X, για παράδειγμα ένα αλογόνο, αντικαθίσταται αρχικά από ένα μόριο διαλύτη κι αυτό ακολουθείται από ταχεία αντικατάστασή του από την εισερχόμενη ομάδα Y, για να σχηματιστεί έτσι το τελικό προϊόν (B). Κατά την κάτω πορεία πάλι, η ευκίνητη ομάδα X αντικαθίσταται απ' ευθείας με την Y. Και στις δύο περιπτώσεις σχηματίζεται ένα ενδιάμεσο δομής τριγωνικής διπυραμίδας και διατηρείται η γεωμετρία του αρχικού συμπλόκου (A).

Η χημεία διαλυμάτων του Pt(II) χαρακτηρίζεται από το φαινόμενο **trans**. Ας θεωρήσουμε την αντίδραση,

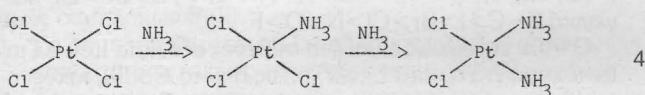


Θεωρητικά είναι αδύνατον να σχηματιστούν δύο γεωμετρικά ισομερή **cis** και **trans**.

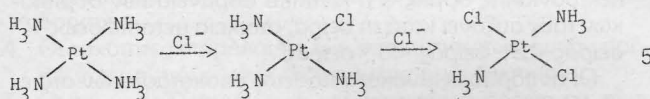


Οι υποκαταστάτες L μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με την ικανότητά τους να οδηγούν τον εισερχόμενο υποκαταστάτη Y, σε θέση **trans** ως προς αυτούς, ως εξής: $H_2O < OH < NH_3 < Cl < Br < I \sim NO_2 \sim PR_3 < CO \sim C_2H_4 \sim CN$.

Η σειρά της ικανότητας **trans** είναι πολύ σπουδαία στη σύνθεση ισομερών τετραγωνικών συμπλόκων του Pt. Για παράδειγμα, για τη σύνθεση των **cis** και **trans**-Pt(NH₃)₂Cl₂ και έχοντας υπόψη ότι τα ιόντα Cl⁻ έχουν μεγαλύτερη ισχύ **trans** από την NH₃ ακολουθούνται διαφορετικές πορείες:



και



Κατά την αντίδραση (4), η πρώτη ομάδα NH₃ που εισέρχεται οδηγεί τη δεύτερη σε θέση **cis** ως προς την ίδια, ενώ στην αντίδραση (5) το εισερχόμενο πρώτο ιόν Cl οδηγεί το δεύτερο ιόν Cl σε θέση **trans** ως προς το ίδιο.

Η γνώση της σειράς της ικανότητας **trans** μπορεί να βοηθήσει στην πρόγνωση αντιδράσεων, όχι μόνο **in vitro**, αλλά και **in vivo**.

Συγκρίνοντας τώρα τα **cis** και **trans**-Pt(NH₃)₂Cl₂, τα δύο ισομερή έχουν παραπλήσιες χημικές ιδιότητες. Εν τούτοις το ισομερές **trans** εφυσδατώνεται τέσσερις φορές ταχύτερα από το **cis** και αμμωνιώνεται τριάντα φορές τα-

χύτερα, αν και οι αντίστοιχες σταθερές ισορροπίας για τις ίδιες χημικές αντιδράσεις είναι μεγαλύτερες για τα **cis**.

Παρά τις μεγάλες ομοιότητες των **cis** και **trans**-Pt(NH₃)₂Cl₂, μόνο το **cis** εμφανίζει αντικαρκινική δράση. Αυτή η διαφορά μπορεί ν' αποδοθεί μόνο σε διαφορετικό τρόπο αντιδράσεως των δύο ισομερών, πιθανότατα με το DNA.

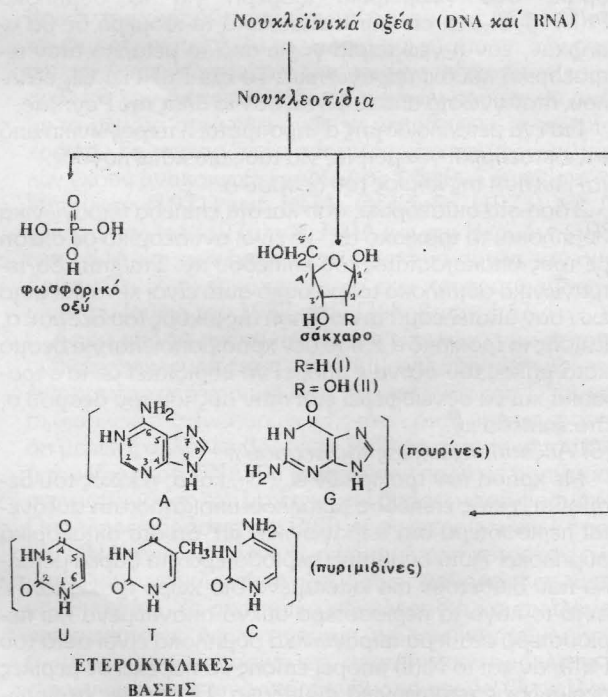
Αντιδράσεις του Pt(II) με τα συστατικά του DNA

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, η αντικαρκινική δράση του **cis**-DDP οφείλεται πιθανότατα σ' ένα πρωταρχικό τραύμα που προκαλεί στο DNA κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγής του. Ο μηχανισμός δράσεώς του επομένως θα περιλαμβάνει μία επίθεσή του στο DNA με ταυτόχρονο σχημασμό ορισμένων χημικών δεσμών, που μετατρέπουν τη φύση του. Ο τρόπος με τον οποίο ο Pt(II) αντιδρά με το DNA, το RNA ή τα συστατικά τους και ιδιαίτερα του **cis**-DDP αποτελούσαν επομένως πρόκληση για τους ανόργανους χημικούς, όχι μόνο για την ανακάλυψη των πιθανών σημείων δράσεως του φαρμάκου, αλλά επίσης και από την άποψη της καθαρής ανόργανης χημείας μόνο, όπως για παράδειγμα, τύπος, φύση, δραστηριότητα και σημαία δεσμών των σχηματιζομένων συμπλόκων.

Το DNA, όπως είναι γνωστό, παίζει σπουδαίο ρόλο στον πολλαπλασιασμό του κυττάρου και είναι και φορέας της κληρονομικότητας. Ο πολλαπλασιασμός του DNA δημιουργεί δύο θυγατρικά κύτταρα από ένα αρχικό και κατατάσσει και τα νουκλεοτίδια του RNA. Γενικά η ανώμαλη λειτουργία των DNA και RNA σχετίζεται άμεσα με τον καρκίνο.

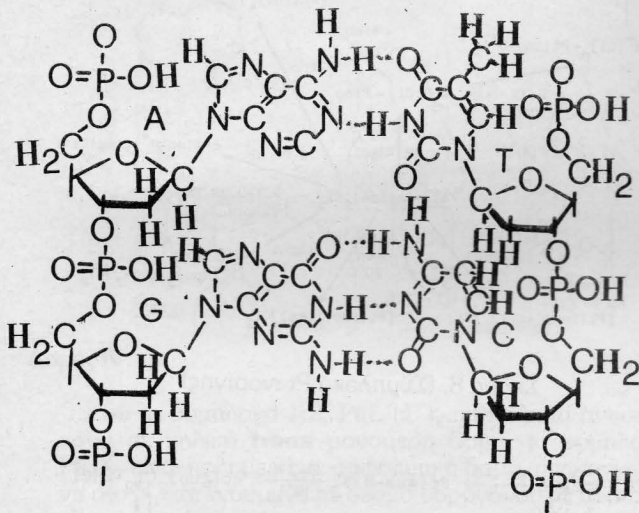
Τα DNA και RNA είναι πολυμερή βιολογικά μόρια, που περιέχουν βάσεις πουρίνης ή πυριμιδίνης ένα μόριο σακχάρου και ένα μόριο φωσφορικού οξέος. Τα συστατικά αυτά παράγονται από τα DNA και RNA με χημική ή ενζυμική υδρόλυση (Σχ.5) και συνδέονται μαζί στη

ΥΔΡΟΛΥΣΗ ΤΩΝ DNA ΚΑΙ RNA



Σχίμα 5

διπλή έλικα, ένα πρότυπο που πρότειναν οι Watson και Crick^{36,37} και φαίνεται στο Σχήμα 6.

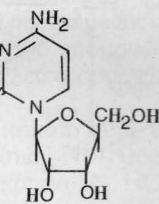
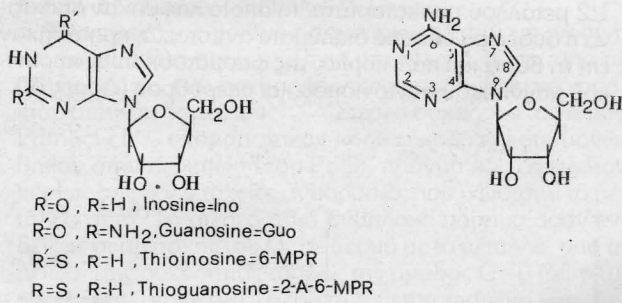


Σχήμα 6

Η πρώτη επομένως ενδιαφέρουσα μελέτη θα ήταν αυτή της αλληλεπιδράσεως του Pt(II) με τις ετεροκυκλικές βάσεις του DNA ή του RNA, δεδομένου ότι αυτές περιέχουν πολλά πιθανά σημεία δεσμού με το μέταλλο, όπως τα ένδο- και εξωκυκλικά άτομα αζώτου, οξυγόνου και θείου, οι θειονουκλεοζίτες.

(i) Σύμπλοκα Pt(II) με νουκλεοζίτες

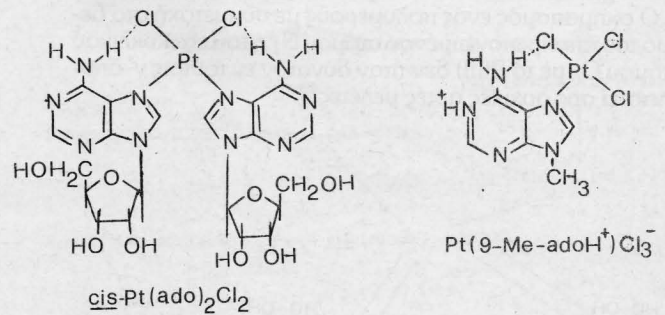
Οι πιο συχνά χρησιμοποιηθέντες νουκλεοζίτες φαίνονται στο Σχ. 7.



Σχήμα 7

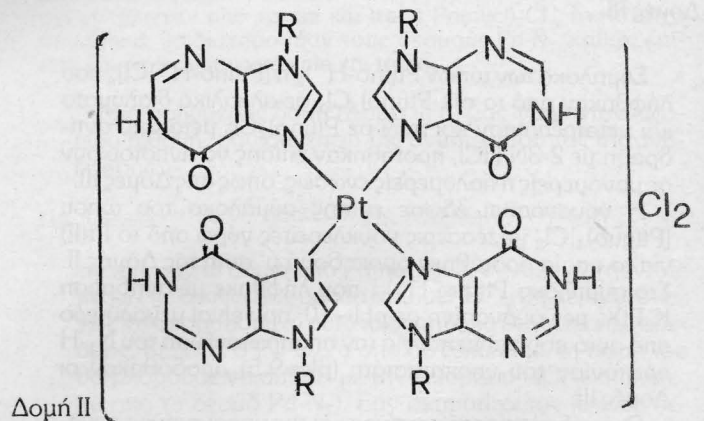
Απ' ευθείας αντίδραση του άλατος K₂PtX₄ (με X=Cl ή Br) με το νουκλεοζίτη αδενοσίνη είχε σαν αποτέλεσμα το

σχηματισμό ενός στερεού σώματος του εμπειρικού τύπου, Pt(ado)₂X₂³⁸⁻⁴⁰. Ένα τεστ Kumakoff έδειξε ότι το σύμπλοκο είχε μάλλον **cis** παρά **trans** γεωμετρία και το γεγονός αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα ότι η ισχύς **trans** των νουκλεοζιτών είναι μεγαλύτερη από αυτή των αλογόνων. Ακολούθησε μελέτη πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού και υπερύθρου φασματοσκοπίας, με χρήση της δευτεριωμένης (D₂) αδενοσίνης (Βλέπε Σχήμα 7), η οποία έδειξε ότι η αδενοσίνη συνδεόταν με το μέταλλο μέσω του N₇ του δακτυλίου, παρά με την εξωκυκλική NH₂ ομάδα ή ακόμη, με το πιο βασικό N₁ (Δομές I). Το όξινο περιβάλλον που χρησιμοποιήθηκε σ' αυτές τις μελέτες, οδήγησε σε κατά προτίμηση πρωτονίωση του N₁, αφήνοντας έτσι το δεσμό του μετάλλου να σχηματιστεί με το N₇. Αυτό επίσης μπορεί να δειχτεί από την πρώτη μελέτη κρυσταλλικής δομής με τη βοήθεια των ακτίνων-X του συμπλόκου με 9-μεθυλ-αδενίνη που αναφέρθηκε, η οποία ήταν αμφολυτική (zwitterion) και είχε τη θέση N₁ πρωτονιωμένη και τη N₇ μεταλλωμένη⁴¹. (Βλέπε Δομές I).



Δομές I

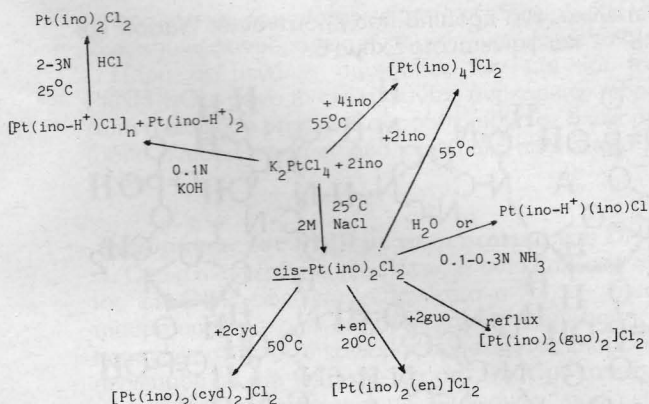
Η ινοσίνη επίσης αντέδρασε με τον ίδιο τρόπο με K₂PtX₄ και παρήγαγε το προϊόν **cis-Pt(ino)₂X₂** σε ουδέτερα υδατικά διαλύματα, συνδεδεμένη με το N₇. Το σύμπλοκο αυτό αντέδρασε περαιτέρω με κυβιδίνη (cyd) και αιθυλενοδιαμίνη (en) και παρήγαγε τα σύμπλοκα [Pt(ino)₂(cyd)₂]Cl₂ και [Pt(ino)₂(en)]Cl₂. Το τελευταίο σύμπλοκο λήφθηκε επίσης από απ' ευθείας αντίδραση του Pt(en)Cl₂ με ινοσίνη⁴². Με τον τρόπο αυτό, στάθηκε δυνατή η τοποθέτηση τεσσάρων μορίων νουκλεοζιτών γύρω από το μεταλλικό ιόν Pt(II). Αυτό επιβεβαιώθηκε με την παρασκευή του συμπλόκου [Pt(ino)₄]Cl₂ από το **cis-Pt(ino)₂Cl₂** και το σύμπλοκο μικτών υποκαταστατών [Pt(ino)₂(guo)₂]Cl₂ (Δομή II).



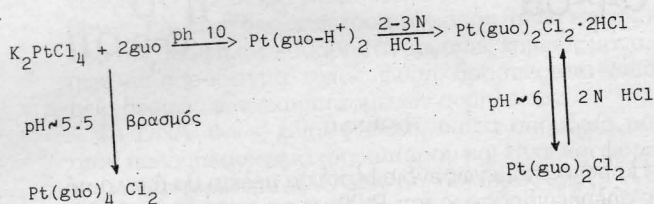
Όταν το σύμπλοκο **cis-Pt(ino)₂Cl₂** αφέθηκε σε υδατικά

διαλύματα για αρκετές ημέρες στη θερμοκρασία του διαματίου, σημειώθηκε αύξηση της αγωγιμότητας και της οξύτητας του διαλύματος και σχηματίστηκε ίζημα. Το ίζημα αυτό αντιστοιχούσε σε εμπειρικό τύπο $Pt(ino)(ino-H^+)Cl$. Το ίμινο πρωτόνιο N_1-H του νουκλεοζίτη, που έχει $pK_a \approx 9$ σε υδατικά διαλύματα, άρχισε να ιονίζεται σιγά σιγά με την προοδευτική σύνδεση του $Pt(II)$ μέσω του N_7 , πράγμα που όπως αποδείχτηκε αργότερα είχε σαν αποτέλεσμα τη μείωση της τιμής αυτής του pK_a , κατά δύο λογαριθμικές μονάδες. Παρατηρήθηκε ακόμη μείωση της συχνότητας $\nu_{C=O}$ της εξωκυκλικής καρβonyλομάδας του υποκαταστάτη από τα 1700 cm^{-1} περίπου, στα 1625 cm^{-1} . Σύμφωνα με αυτό το αποτέλεσμα, φαινόταν λογική μία δομή κηλικού N_7O_6 συμπλόκου με το $Pt(II)$ που παραγόταν μετά από αποπρωτονίωση του N_1-H ίμινο πρωτονίου και τη δημιουργία ενός αρνητικού φορτίου επάνω στο εξωκυκλικό άτομο οξυγόνου (Δομή III). Η δυνατή ύπαρξη κηλικής δομής του τύπου N_7O_6 με το $Pt(II)$ αποτέλεσε το αντικείμενο διαμάχης αργότερα και κυρίως σχετικά με το μηχανισμό δράσεως του συμπλόκου *cis*-DDP, όπως θα εξηγηθεί πιο κάτω.

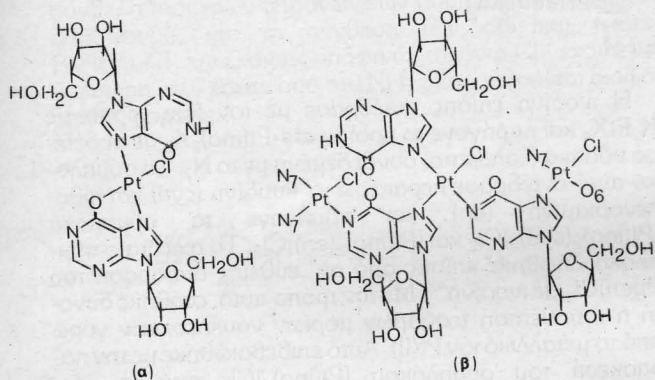
Ο σχηματισμός ενός πολυμερούς με συμμετοχή στο δεσμό του αποπρωτονιωμένου ατόμου N_1 ή του εξωκυκλικού ατόμου O_6 με το $Pt(II)$ δεν ήταν δυνατόν εν τούτοις να αποκλειστεί στις αρχικές αυτές μελέτες⁴³.



Σχήμα 8. (Σύμπλοκα Pt-ινοσίνης)



Σχήμα 9. (Σύμπλοκα Pt-γουανοσίνης)



Δομές III

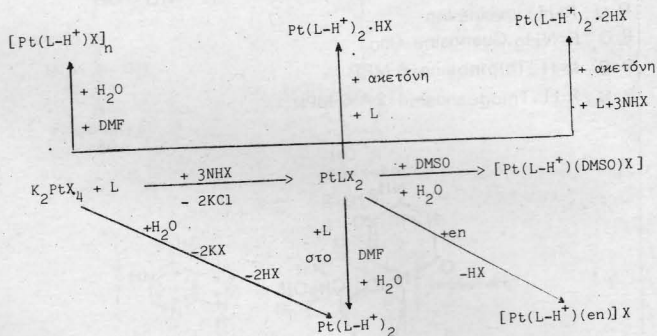
Οι αντιδράσεις των θειούχων νουκλεοζιτών, 6-μερκαπτοουρίνο ριβοζίτη=6-MPR και 2-αμινο-6-μερκαπτοουρίνο ριβοζίτη=2A-6-MPR με K_2PtX_4 ($X=Cl, Br$) εξάλλου⁴⁴ δίνονται στο Σχήμα 10.

Οι δύο κύριες δομές για τα σύμπλοκα αναλογίας 1:1 και 1:2 μετάλλου:υποκαταστάτη, τα οποία λήφθηκαν από όξινα ή ουδέτερα υδατικά διαλύματα αντίστοιχα, προτάθηκαν επί τη βάση και πάλι κυρίως της φασματοσκοπίας πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού και υπερύθρου (Δομές IV).

Σύμπλοκα των τύπων $Pt(ino-H^+)_2$ ή $[Pt(ino-H^+)Cl]_n$ που λήφθηκαν από το *cis*- $Pt(ino)_2Cl_2$ σε αλκαλικά διαλύματα και μετατρέπονταν και πάλι σε $Pt(ino)_2Cl_2$ μετά από αντίδραση με 2-3N HCl, προτάθηκαν επίσης να αντιστοιχούν σε μονομερείς ή πολυμερείς ενώσεις, όπως στις Δομές III.

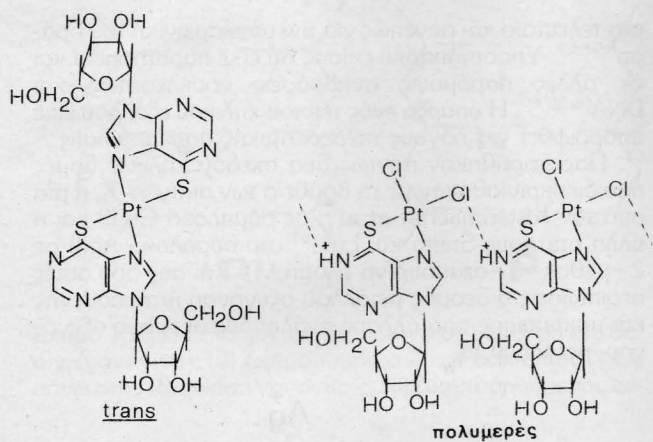
Η γουανοσίνη έδωσε επίσης σύμπλοκο του τύπου $[Pt(guo)_4]Cl_2$ με τέσσερις νουκλεοζίτες γύρω από το $Pt(II)$ για το οποίο προτάθηκε όμοια δομή μ' αυτή της Δομής II. Στο σύμπλοκο $Pt(guo-H^+)_2$, που λήφθηκε με αντίδραση K_2PtX_4 με γουανοσίνη σε $pH \sim 10$, που είναι μεγαλύτερο από αυτό που απαιτείται για την αποπρωτονίωση του N_1-H πρωτονίου του υποκαταστάτη ($pK_a \approx 9.5$) αποδόθηκαν οι Δομές III.

Οι αντιδράσεις της ινοσίνης και της γουανοσίνης συνοψίζονται στα Σχήματα 8, 9.



Σχήμα 10. (Σύμπλοκα Pt-6-MPR και 2-A-6-MPR)

Πολλές χημικές αντιδράσεις που έγιναν με αρχικά προϊόντα τα σύμπλοκα 1:1, των τύπων $PtLX_2$ μαζί με τις φασματοσκοπικές μεθόδους βοήθησαν στη διερεύνηση των δομών του (Βλέπε Δομές IV).



Δομές IV

Ενώ τα σύμπλοκα 1:2, $Pt(L-H^+)_2$ πιθανότατα αντιστοιχούν σε κηλική **trans** μονομερή δομή, τα σύμπλοκα $PtLX_2$ είναι πολυμερή με αμφολυτική δομή, πρωτονιωμένα στο N_1 και ενούμενα με δεσμό υδρογόνου με το άτομο κλωρίου ενός δευτέρου μορίου.

(ii) Σύμπλοκα Pd(II) με νουκλεοζίτες

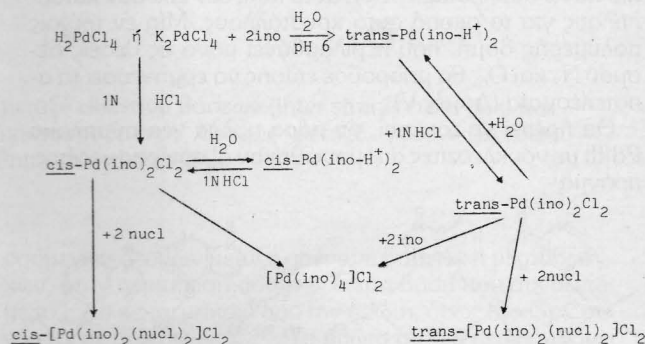
Το Pd(II) έχει παρόμοια προς το Pt(II) υδατική χημεία, αλλά αντιδρά 10^5 φορές ταχύτερα απ' αυτό. Προτάθηκε ότι το μεταλλικό αυτό ιόν θα εμμείτο καλύτερα in vitro από το Pt(II) τις ενδοκυτταρικές αντιδράσεις του τελευταίου^{45,46}, επειδή σχηματίζει εύκολα εφυδατωμένα παράγωγα και είναι γνωστό ότι το **cis**-DDP αντιδρά στο κύτταρο, ύστερα από εφυδάτωσή του. Οι αντιδράσεις του επομένως με νουκλεοζίτες παρουσιάζουν μεγάλο ενδιαφέρον. Ένας επιπλέον λόγος για τη μελέτη των αντιδράσεων του Pd(II) με νουκλεοζίτες και κυρίως μ' αυτούς που έχουν καρβοσυλική ομάδα στην 6^η θέση, όπως η ινοσίνη και η γουανοσίνη, ήταν επίσης η περαιτέρω διερεύνηση της δυνατότητας δημιουργίας κηλικών δακτυλίων N_7O_6 .

Ένας μεγάλος αριθμός συμπλόκων Pd(II) με ινοσίνη και γουανοσίνη απομονώθηκε στη στερεά φάση, από τις μελέτες αυτές, ενώ έγινε παράλληλα προσπάθεια να χαρακτηριστούν οι δομές τους⁴⁷⁻⁴⁹. Στερεά σύμπλοκα του τύπου $Pd(nucl-H^+)_2$ σχηματίστηκαν πολύ εύκολα και απομονώθηκαν στην περίπτωση του Pd(II), πράγμα που οφειλόταν κυρίως στις πολύ ταχείες αντιδράσεις που υφίσταται το μέταλλο αυτό. Τα στερεά αυτά σύμπλοκα παρουσίασαν ενδείξεις συμμετοχής του O_6 σε δεσμό με το μέταλλο, από τη μείωση της συχνότητας τάσεως της ομάδας $C=O$ ($\nu_{C=O}$), που εμφανίστηκε στα 1625 cm^{-1} , μετατοπισμένη κατά περίπου 75 cm^{-1} σε σύγκριση με τον ελεύθερο υποκαταστάτη ($\sim 1700\text{ cm}^{-1}$). Χαρακτηρίζονταν επίσης από την απουσία οποιαδήποτε ταινίας, οφειλομένης στη συχνότητα ν_{Pd-Cl} .

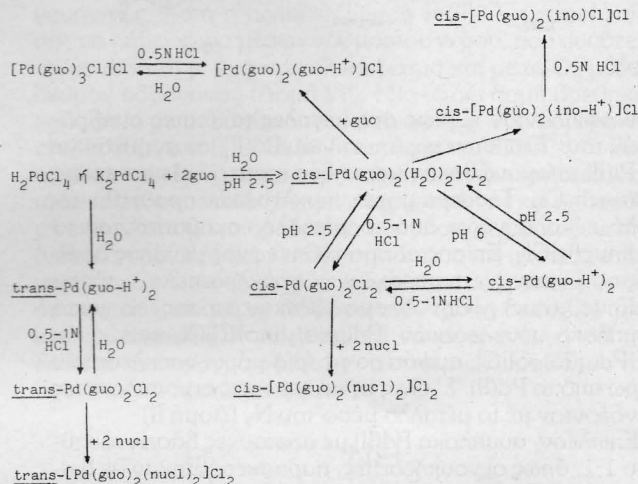
Όλα τα προϊόντα που απομονώθηκαν και χαρακτηρίστηκαν σ' αυτές τις μελέτες, συνοψίζονται στα Σχήματα 11 και 12.

Φαίνεται από τα Σχήματα αυτά, ότι όλα τα στερεά σύμπλοκα του τύπου $Pd(nucl-H^+)_2$ μπορούν να μετατραπούν στα $Pd(nucl)_2Cl_2$ με χρήση 1N HCl και αντιστρόφως εάν χρησιμοποιηθεί νερό. Στα τελευταία αυτά σύμπλοκα, η ομάδα $C=O$ ήταν και πάλι ελεύθερη, αφού η $\nu_{C=O}$ εμφανίζονταν και πάλι στα 1700 cm^{-1} περίπου, του υπερόθρου φάσματος, ενώ ο δεσμός Pd-Cl ξανασχηματίζονταν, αφού επανεμφανίζονταν η ταινία στα 330 cm^{-1} περίπου, οφειλόμενη στην ν_{Pd-Cl} . Τα φάσματα πυρηνικού μαγνητικού

συντονισμού πρωτονίων εξάλλου, έδειξαν καθαρά την ύπαρξη δεσμών Pd-N₇ με τις βάσεις. Τα δεδομένα αυτά, μαζί με το σχηματισμό και των δύο δυνατών γεωμετρικών ισομερών, **cis** και **trans**- $Pd(nucl)_2Cl_2$, όπως έδειξαν τα τεστ του Kurnakoff, με το ισομερές **cis** να σχηματίζεται μετά από απ' ευθείας αντίδραση του K_2PdCl_4 με νουκλεοζίτες και το ισομερές **trans**



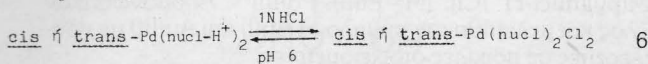
Σχήμα 11 (Σύμπλοκα Pd-ινοσίνης)



Σχήμα 12 (Σύμπλοκα Pd-γουανοσίνης)

μετά από προσθήκη HCl στα στερεά σύμπλοκα $Pd(nucl-H^+)_2$ που σχηματίζονταν από την αντίδραση του K_2PdCl_4 με τις βάσεις σε ουδέτερο pH, μας ώθησαν να προτείνουμε κηλικές δομές N_7O_6 για τα σύμπλοκα $Pd(nucl-H^+)_2$. Κάτι τέτοιο θα ήταν δικαιολογημένο, αφού τα σύμπλοκα $Pd(nucl-H^+)_2$ που σχηματίζονταν από τα **cis** και **trans** $Pd(nucl)_2Cl_2$ αντίστοιχα σύμπλοκα, θα διατηρούσαν τους δεσμούς Pd-N₇, καθώς επίσης και τις γεωμετρικές **cis** και **trans**.

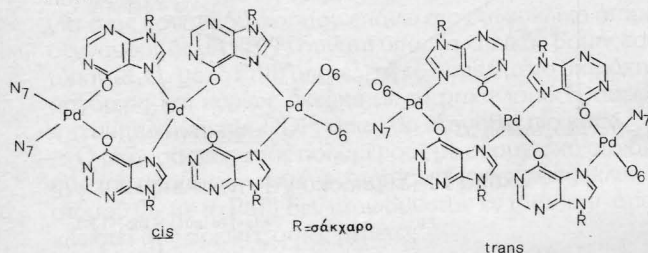
Μία πολυμερής δομή (Δομή III β) μας φαίνονταν λιγότερο πιθανή, σαν συνέπεια της ανιοτροπότητας της αντίδρασης,



επειδή, εάν τα σύμπλοκα $Pd(nucl)_2Cl_2$ συνδέονται πάντοτε μέσω N_7 , ξεκινώντας από τα $Pd(nucl-H^+)_2$ θα περίμενε κανείς να σχηματιστεί σ' αυτά τα σύμπλοκα ένας επιπλέον δεσμός, δηλαδή ο Pd-O₆, ο οποίος εύκολα με τη σειρά του θα μπορούσε να σπάσει με την επίδραση HCl (ευκολότερα από το δεσμό Pd-N₇). Εάν σχηματίζονταν κι ένας δεσμός Pd-N₁ στα σύμπλοκα $Pd(nucl-H^+)_2$ δε θα έσπαζε

πάντοτε μόνο αυτός με την επίδραση HCl, αλλά επίσης και δεσμός Pd-N₇, και συνεπώς και οι δύο δεσμοί Pd-N₁ και Pd-N₇ έπρεπε να είχαν ανιχνευτεί με φασματοσκοπία πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού, στα σύμπλοκα Pd(nucl)₂Cl₂. Αυτό όμως δε συμβαίνει. Εν τούτοις, ένας κηλικός δακτύλιος N₇O₆ με Pd(II) δε βρέθηκε ποτέ με μια κρυσταλλική δομή με ακτίνες-X σε οποιοδήποτε από τα πιο πάνω σύμπλοκα, επειδή αυτά ποτέ δεν έδωσαν κατάλληλους για το σκοπό αυτό κρυστάλλους. Μία εν τούτοις πολυμερής δομή, που περιλαμβάνει μόνο τις θέσεις δεσμού N₇ και O₆, θα μπορούσε επίσης να ερμηνεύσει τα αποτελέσματα (Δομές V).

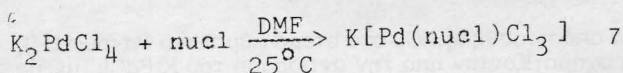
Θα πρέπει να τονιστεί, ότι πάρα πολλά νέα σύμπλοκα Pd(II) με νουκλεοζίτες απομονώθηκαν σ' αυτές τις μελέτες, πράγμα



Δομές V

που οφείλονταν κυρίως στις μεγάλες ταχύτατες αντιδράσεων του. Έτσι στην περίπτωση του Pd(II), σε αντίθεση με το Pt(II) απομονώθηκαν και τα δύο ισομερή **cis** και **trans** Pd(nucl)₂Cl₂. Τέσσερα μόρια νουκλεοζιτών προστέθηκαν πολύ εύκολα γύρω από το μέταλλο, σχηματίζοντας τα [Pd(nucl)₄]Cl₂. Επίσης απομονώθηκε ένας μεγάλος αριθμός μικτών συμπλόκων νουκλεοζιτών τύπου [Pd(nucl)₂(nucl'₂)Cl₂]. Απομονώθηκαν επίσης, το μικτό σύμπλοκο νουκλεοζιτών [Pd(guo)₂(ino)Cl]Cl, καθώς και το [Pd(guo)₃Cl]Cl, αμφότερα με τρία μόρια νουκλεοζιτών γύρω από το Pd(II). Σ' όλες τις περιπτώσεις οι νουκλεοζίτες συνδέονταν με το μέταλλο μέσω του N₇ (Δομή II).

Επιπλέον, σύμπλοκα Pd(II) με αζωτούχες βάσεις του τύπου 1:1, όπως οι νουκλεοζίτες, παρασκευάστηκαν σε διαλύματα DMF, για πρώτη φορά⁴⁹, σύμφωνα με την αντίδραση:

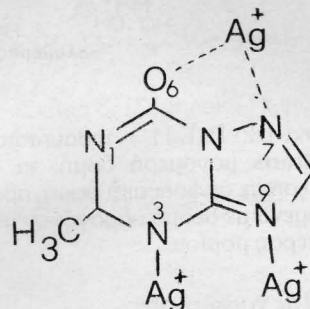


Από τα σύμπλοκα αυτά που ήταν πολύ ασταθή σε υδατικά διαλύματα, απομονώθηκαν επίσης μικτά σύμπλοκα των εμπειρικών τύπων **cis**-[Pd(nucl)(nucl)Cl₂], [Pd(nucl)(nucl)₃]Cl₂, **trans**-[Pd(nucl)(nucl)Cl₂], καθώς και τα υποθέμενα δις κηλικά σύμπλοκα του τύπου **trans**-[Pd(nucl-H⁺)(nucl'-H⁺)].

Απομονώθηκαν επίσης σύμπλοκα Pt(II) και Pd(II) με πυριδίνη και νουκλεοζίτες, των τύπων [M(py)(nucl)Cl₂] και [M(py)(nucl-H⁺)Cl], [M=Pt(II), Pd(II)]⁵⁰. Απομονώθηκαν τέλος και μελετήθηκαν σύμπλοκα Au(I) και Au(III) με νουκλεοζίτες σε ποικίλες στοιχειομετρίες^{51,52}.

Πολλά άλλα σύμπλοκα Pt(II) με συστατικά του DNA και RNA απομονώθηκαν και χαρακτηρίστηκαν (βλέπε π.χ. παραπομπές⁵³⁻⁵⁵). Σε κανένα από αυτά δεν πιστοποιήθηκε μία αληθινή κηλική δομή N₇O₆, πέρα από κάθε αμφιβολία με τη βοήθεια της περιθλάσης των ακτίνων-X. Ο σχηματισμός μιας τέτοιας κηλικής δομής N₇O₆ με το Pt(II) προτάθηκε σαν η κατάλληλη επίθεση του **cis**-DDP στο DNA που ήταν υπεύθυνη για το πρωταρχικό τραύμα που προκαλείτο

στο τελευταίο και συνεπώς για την αντικαρκινική του δράση^{8,56,57}. Υποστηρίχτηκε επίσης ότι είχε παρατηρηθεί και σε άλλες παρόμοιες αντιδράσεις νουκλεοζιτών και DNA^{56,58-60}. Η ύπαρξη ενός τέτοιου κηλικού εξάλλου είχε απορριφθεί για λόγους στερεοχημικής παρεμπόδισης⁶¹⁻⁶². Παρατηρήθηκαν πάντως δύο σχεδόν κηλικές δομές που διευκρινίστηκαν με τη βοήθεια των ακτίνων-X, η μία από τον Kistenmacher *et al*⁶³ σε σύμπλοκο Cu(II) και η άλλη από τους Smith και Luss⁶⁴ στο σύμπλοκο Ag(I) με 2-μεθυλ-5-αζαουρίνη (Δομή VI). Και στις δύο αυτές περιπτώσεις ο δεσμός μετάλλου-οξυγόνου ήταν ασθενής και μακρύτερος από άλλους ανάλογους δεσμούς οξυγόνου-μετάλλου.



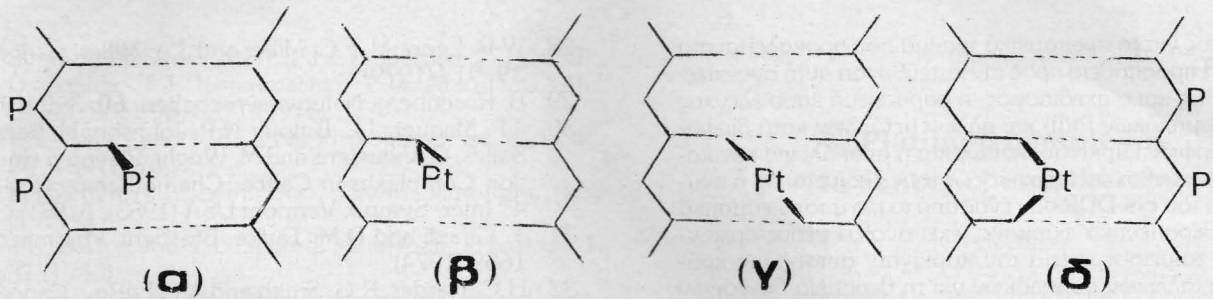
Δομή VI

Πολύ πρόσφατη πάντως είναι η διευκρίνιση της δομής του συμπλόκου δις(η⁵-κυκλοπενταδιενυλ)(θειοφυλλινάτο) πτάνιο (III) από τον Cozak *et al*⁶⁵ στην οποία για πρώτη φορά βρέθηκε κηλικός δακτύλιος N₇O₆ με το Tl(III) με αποστάσεις Tl-N₇=2.211 Å και Tl-O₆=2.278 Å. Οι πμές αυτές δείχνουν πραγματικούς αντίστοιχους δεσμούς.

Όλες οι πιο πάνω μελέτες έγιναν με σκοπό να αποδειχτεί μεταξύ των άλλων και ο πραγματικός μηχανισμός αντικαρκινικής δράσεως του **cis**-DDP. Ακολουθεί μία πιο λεπτομερής συζήτηση του αντικειμένου αυτού.

Δυνατός μηχανισμός αντικαρκινικής δράσης του **cis**-DDP

Αν και οι αντιδράσεις ενός βαρέως μετάλλου, όπως ο Pt(II) με τα χημικά συστατικά του σώματος θα πρέπει να είναι πολλές και πολύπλοκες, αφού καθορίστηκε ότι το **cis**-DDP αντιδρά με το DNA κατά τη διάρκεια της αναπαραγωγής του, προκαλώντας του ένα πρωταρχικό τραύμα, αναλήφθηκαν μεγάλες προσπάθειες για την κατανοήση αυτού του τραύματος. Ήταν φανερό ότι κάτι τέτοιο θα έπρεπε να έχει άμεση σχέση με τον τρόπο που το **cis**-DDP αντιδρά με το DNA, δηλαδή τα σημεία δεσμού και τις φυσικοχημικές αλλαγές που ακολουθούν. Η έλλειψη φανερά αντικαρκινικής δραστηριότητας στο **trans**-DDP αποδόθηκε από τις πρώτες ήδη σχετικές μελέτες, ως οφειλόμενη στις διαφορετικές γεωμετρίες των δύο ισομερών που καταλήγουν σε διαφορετικές αντιδράσεις με το DNA. Αν και ο υπεύθυνος μηχανισμός αντικαρκινικής δράσεως του **cis**-DDP δεν είναι ούτε και σήμερα γνωστός και η διαφορά δραστηριότητας του φαρμάκου σε σύγκριση με το **trans**-DDP δεν είναι πλήρως κατανοητή, εν τούτοις προτάθηκαν οι πιο κάτω τρόποι αντιδράσεως του **cis**-DDP με το DNA σαν υπεύθυνοι για την αντικαρκινική του δράση (Σχήμα 13). Υποτέθηκε επίσης ότι το **cis**-DDP αντιδρά κατά προτίμηση με τα περισσότερο ευαίσθητα και ταχέως αυξανόμενα καρκινικά κύτταρα και όχι με τα αντίστοιχα υγιή.



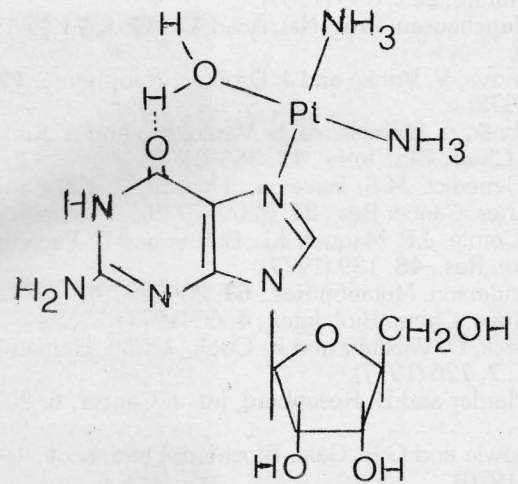
Σχήμα 13. (α) Επίθεση του Pt(II) μόνο σε μια θέση της βάσης (γουανίνη), (β) Σχηματισμός κηλικού δακτυλίου N₇O₆ πάνω στην ίδια βάση γουανίνης, (γ) Διασταυρούμενος δε-

σμός μεταξύ απέναντι βάσεων (inter strand cross link) και (δ) Διασταυρούμενος δεσμός μεταξύ γειτονικών βάσεων (intra strand crosslink).

Από τις αρχικές μελέτες που έγιναν και αφορούσαν αλληλεπιδράσεις Pt(II), Pd(II) και άλλων μετάλλων με τα συστατικά του DNA, έγινε φανερό ότι η γουανοσίνη μπορούσε να συνδεθεί κατά προτίμηση μέσω του ατόμου N₇ του δακτυλίου της πουρίνης και ακόμη ότι αυτή η βάση ήταν η πιο δραστική από όλες. Έτσι μια επίθεση του Pt(II) στο N₇ της γουανοσίνης θα ήταν φανερά ο πρώτος χημικός δεσμός που θα σχηματίζονταν (Βλέπε Σχήμα 12α). Αυτό όμως το γεγονός και μόνο, δε θα ήταν αρκετό για να προκαλέσει το πρωταρχικό τραύμα στο DNA αφού θα μπορούσε να επισκευαστεί από κατάλληλα ένζυμα του οργανισμού. Εν τούτοις, η αντίδραση του **cis**-DDP δε θα έπρεπε να σταματήσει εκεί, καθώς τα δύο ισοδύναμα ιόντα χλωρίου θα έπρεπε να αντιδρούν ταυτοχρόνως. Επομένως, ο σχηματισμός του κηλικού δακτυλίου N₇O₆, επάνω στην ίδια βάση με το Pt(II), υποτέθηκε ότι ήταν το δεύτερο σημείο δεσμού του μετάλλου με το DNA. Ο σχηματισμός ενός τέτοιου κηλικού δακτυλίου θα διευκολύνονταν μετά από την πρώτη επίθεση του μετάλλου στο N₇, επειδή αυτή οδηγεί σε μείωση του pK_a του γειτονικού ιμινοπρωτονίου N₁-H, σχηματίζοντας ένα αρνητικό φορτίο επάνω στο οξύγονο. Αυτό θα οδηγούσε σε αποσύνθεση της διπλής έλικας του DNA, οφειλόμενη στο σπάσιμο πολλών αμοιβαίων δεσμών υδρογόνου μεταξύ απέναντι βάσεων (Σχήμα 6) και δεν είναι δυνατόν να επισκευαστούν από τα ένζυμα του οργανισμού.

Αυτός ο τρόπος δράσεως υπέστη μεγάλη κριτική, κυρίως από το γεγονός του πολύ εύκολου σχηματισμού **in vitro** συμπλόκων του τύπου **cis**-[Pt(NH₃)₂(nucl)₂]Cl₂ σε υδατικά διαλύματα, (nucl=ino, guo κτλ.), όπου οι δύο νουκλεοζίτες συνδέονται μέσω N₇. Κρυσταλλικές δομές τέτοιων ενώσεων είναι πολυάριθμες⁵⁴, ενώ μόνο μία για πραγματικά κηλικό N₇O₆⁵⁵. Το γεγονός αυτό συνηγορούσε σ' ένα μηχανισμό για το **cis**-DDP που περιλάμβανε το σχηματισμό διασταυρούμενων δεσμών μεταξύ γειτονικών ή απέναντι βάσεων (Σχήμα 12 γ, δ). Έντονες μελέτες με ολιγονουκλεοτίδια που περιείχαν γειτονικές βάσεις, όπως η GpG, ή διαχωριζόμενες από μια άλλη βάση GpCpG, ήταν υπέρ ενός μηχανισμού που περιλάμβανε σχηματισμό διασταυρούμενων δεσμών μεταξύ γειτονικών ή απέναντι βάσεων⁶⁶⁻⁶⁷. Πρόσφατα αποτελέσματα συνιστούν ότι διασταυρούμενοι δεσμοί μεταξύ γειτονικών ή απέναντι βάσεων σχηματίζονται κατά την αντίδραση του **cis**-DDP με το DNA αν και οι πρώτοι σε μεγαλύτερο ποσοστό. Έχει εξάλλου γίνει σύσταση ότι ο σχηματισμός των διασταυρούμενων δεσμών μεταξύ γειτονικών βάσεων **in vitro**, που φαίνεται ότι είναι το τελικό σημείο δεσμού του Pt(II) με το DNA, όπως επίσης και ο πιθανός σχηματισμός διασταυ-

ρούμενων δεσμών μεταξύ απέναντι βάσεων ή μικροβρόγχων, στην περίπτωση που η δεύτερη βάση που συνδέεται με το Pt(II) κείται μακριά από την πρώτη, όπως στο GpCpG γίνεται σε δύο στάδια⁶⁸⁻⁶⁹. Το πρώτο στάδιο περιλαμβάνει το σχηματισμό ενός κηλικού N₇O₆, μ' ένα ασθενέστερο δεσμό Pt(II)-O₆ να λαμβάνει χώρα στην ίδια βάση της γουανίνης. Αυτή η αλληλεπίδραση Pt(II)-O₆ μπορεί επίσης να λάβει χώρα μέσω ενός μορίου νερού, που συνδέεται με το Pt(II) μ' ένα ημιπολικό δεσμό και με το O₆ μέσω δεσμού υδρογόνου (Δομή VII). Μία τέτοια δομή βρέθηκε πρόσφατα με τη βοήθεια των ακτίνων-X σ' ένα σύμπλοκο **cis**-DDP μ' ένα B-DNA δωδεκαμερές και tDNA⁷⁰⁻⁷¹. Συστάθηκε ότι ένας τέτοιος τρόπος δράσεως περιλαμβάνει τάση των γλυκοζιτικών δεσμών της γουανίνης και αποπουρίνωση. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μутаγένεση (γέννηση μεταλλάξεων) κατά τη διάρκεια της πορείας επαπορθώσεως⁷⁰. Αυτός ο τρόπος δράσεως θεωρείται επίσης ότι αποτελεί την κύρια διαφορά στον τρόπο δράσεως των **cis** και **trans**-DDP με το πρώτο να είναι ενεργό και το δεύτερο όχι, πράγμα οφειλόμενο στην ανικανότητά του να δρα όπως το πρώτο (Δομή VII).



Δομή VII

Παρά την αξιοσημείωτη προσπάθεια που έγινε προς την κατεύθυνση της διευκρίνσεως του μηχανισμού αντικαρκινικής δράσεως του **cis**-DDP κανένας από τους μηχανισμούς που εκτέθηκαν πιο πάνω, καθώς και άλλων σχετικών, δεν έχει αποδειχθεί πέρα από κάθε αμφιβολία σαν υ-

πεύθυνος για το πρωταρχικό τραύμα που προκαλείται στο DNA. Η προσπάθεια προς την κατεύθυνση αυτή συνεχίζεται, καθώς και ο σχεδιασμός, η παρασκευή και ο έλεγχος νέων συμπλόκων Pt(II) και άλλων μετάλλων κατά διαφόρων μορφών καρκίνου, καθώς και η ανακάλυψη των καλύτερων συνθηκών της χρήσεώς τους. Φαίνεται ότι η ανακάλυψη του **cis-DDP** σαν ένας από τα πιο αποτελεσματικά χημειοθεραπευτικά φάρμακα, έχει ανοίξει νέους ορίζοντες στη χημειοθεραπεία του καρκίνου, αυτούς της χρήσεως μεταλλικών συμπλόκων για τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών των ζώντων οργανισμών, παρά το γεγονός ότι τα μέταλλα γενικά δεν απαντώνται σε μεγάλα ποσά σ' αυτούς.

Παραπομπές

- D. Hunter, R. Milton and K.M.A. Perry, *Brit. J. Industr. Med.*, **2**, 92 (1945).
- S.J.R. Forthergill, D.F. Withers and F.S. Clements, *Brit. J. Industr. Med.*, **2**, 99 (1945).
- J. Marshall, *S. African Med. J.*, **1**, 8 (1952).
- W. Massman and H. Opitz, *Zent. Arbeitsurden Arbeitsschatz*, **4**, 1 (1954).
- W.J.F. Bijl, *Allerg. Asthm.*, **9**, 155 (1963).
- S.O. Freedman and J. Krupey, *J. Allerg.*, 223 (1968).
- B. Rosenberg, L. Van Camp and T. Krigas, *Nature* **205**, 698 (1965).
- B. Rosenberg, in *Cis Platin, «Current Status and New Developments»*, Editors, A.W. Prestayko, S.T. Crooke and S.K. Carter, Academic Press, New York, London etc, p.9 (1980).
- B. Rosenberg, *Platinum Metals Rev.*, **15**, 42 (1971).
- B. Rosenberg, E. Renshaw, L. Van Camp, J. Hartwick and J. Drobnik, *J. Bact.*, **93**, 716 (1967).
- B. Rosenberg, L. Van Camp, E. Grimley and A.J. Thomson, *J. Biol. Chem.*, **242**, 1347 (1967).
- E. Renshaw and A.J. Thomson, *J. Bacteriol.*, **94**, 915 (1967).
- B. Rosenberg L. Van Camp, J.E. Trosko and V.H. Mansour, *Nature*, **222**, 385 (1969).
- L.L. Munchausen, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, **71**, 4519 (1974).
- L. Kutinova, V. Vonka and J. Drobnik, *Neoplasma*, **19**, 453 (1972).
- J. Drobnik, A. Blahuskova, S. Vasilukova and A. Krekutova, *Chem. Biol. Inter.*, **11**, 365 (1975).
- W.F. Benedict, M.S. Baker, L. Haroun, E. Choi and B.N. Anes, *Cancer Res.*, **37**, 2209 (1979).
- P. Le Cointe, J.P. Maquet, J.L. Butour and C. Paoletti, *Mutation Res.*, **48**, 139 (1977).
- K.S. Anderson, *Mutation Res.*, **67**, 209 (1979).
- S. Reslova, *Chem. Biol. Inter.*, **4**, 66 (1971).
- D.J. Beck, D. Vazquez and R. Cook, *J. Clin. Hematol. Oncol.*, **7**, 726 (1977).
- H.C. Harder and B. Rosenberg, *Int. J. Cancer*, **6**, 207 (1970).
- J.A. Howle and G.R. Gale, *Biochem. Pharmacol.*, **19**, 2757 (1970).
- J.A. Howle, H.S. Thomson, A.E. Stone and G.R. Gale, *Proc. Soc. Exptl., Biol. Med.*, **137**, 820 (1971).
- J.M. Pascoe and J.J. Roberts, *Biochem. Pharmacol.*, **23**, 1345 (1974).
- C.W. Vandenberg and J.J. Roberts, *Chem. Biol. Inter.*, **12**, 375 (1976).
- L.A. Zwelling, M.O. Bradley, N.A. Sharkey, T. Anderson and K.W. Kohn, *Mutation Res.*, **67**, 271 (1979).
- W.R. Leopold, F.C. Miller and J.A. Miller, *Cancer Res.*, **39**, 913 (1979).
- B. Rosenberg, *Naturwissenschaften*, **60**, 399 (1973).
- J.P. Maquet, J.L. Butour, N.P. Johnson, H. Razaka, B. Salles, C. Vieussens and M. Wright, *Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy (Produced. 4th Inter. Symp.)*, Vermont USA (1983), p. 27.
- T. Giraldi and D.M. Taylor, *Biochem. Pharmacol.*, **23**, 1659 (1974).
- H.C. Harder, R.G. Smith and A.F. LeRoy, *Cancer Res.*, **36**, 3821 (1976).
- A. Werner, *Z. Anorg. Chem.*, **3**, 267 (1983).
- A. Cotton and G. Wilkinson, *Advanced Inorganic Chemistry*, 2nd ed. Interscience, p. 712 (1967).
- F.R. Hartely, «*The Chemistry of Platinum and Palladium*», John Wiley and Sons, New York-Toronto (1973).
- J.D. Watson and F.H.C. Crick, *Nature*, **171**, 737 (1953).
- Ibid., **171**, 964 (1953).
- N. Hadjiliadis and T. Theophanides, *Can. J. Spectry*, **16**, 135 (1971).
- N. Hadjiliadis, P. Kourounakis and T. Theophanides, *Inorg. Chim. Acta*, **7**, 226 (1973).
- N. Hadjiliadis and T. Theophanides, *Inorg. Chim. Acta*, **16**, 67 (1976).
- A. Terzis, N. Hadjiliadis, R. Rivest and T. Theophanides, *Inorg. Chim. Acta*, **12**, L₅ (1975).
- P.C. Kong and T. Theophanides, *Inorg. Chem.*, **13**, 1167 (1974).
- N. Hadjiliadis and T. Theophanides, *Inorg. Chim. Acta*, **16**, 77 (1976).
- N. Hadjiliadis and T. Theophanides, *Inorg. Chim. Acta*, **15**, 167 (1975).
- P.J. Nelson, P.L. Yeagle, T.L. Miller and R.B. Martin, *Bioinorg. Chem.*, **5**, 353 (1976).
- M.C. Lin and R.B. Martin, *J. Inorg. Nucl. Chem.*, **30**, 1915 (1976).
- G. Pneumatikakis, N. Hadjiliadis and T. Theophanides, *Inorg. Chim. Acta*, **22**, L₁ (1977).
- G. Pneumatikakis, N. Hadjiliadis and T. Theophanides, *Inorg. Chem.*, **17**, 915 (1978).
- N. Hadjiliadis and G. Pneumatikakis, *J. Chem. Soc. Dalton*, 1961 (1978).
- N. Hadjiliadis, G. Pneumatikakis and S. Paraskewas, *Chim. Chron. (New Series)* **11**, 11 (1982).
- N. Hadjiliadis, G. Pneumatikakis and R. Basosi, *J. Inorg. Bioch.* **14**, 115 (1981).
- G. Calis and N. Hadjiliadis, *Inorg. Chim. Acta*, **91**, 203 (1984).
- B. Lippert, «*Platinum, Gold and Other Metal Chemotherapeutic Agents*» *Am. Chem. Soc., Symposium Series 209*, Ed. J.J. Lippard p.147 (1983).
- T.J. Kistenmacher, J.D. Orbell and L.G. Marzilli, *Ibic.*, p. 191 (1983).
- A.P. Hitchcock, C.J.L. Lock, W.M.C. Pratt and B. Lippert, *Ibid.* p.209 (1983).
- M.M. Millard, J.P. Maquet and T. Theophanides, *Bioch. Bioph. Acta*, **402**, 166 (1975).
- D.M.L. Goodgame, I. Zeeves, F.L. Phillips and A.C. Skapski, *Bioch. Biophys. Acta*, **378**, 153 (1975).
- J. Dehand and J. Jordanof., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 598 (1976).
- J.P. Maquet and J.L. Butour, **60**, 901 (1978).
- I.M. Ismail and P.J. Sadler, in «*Platinum Gold and Other Metal Chemotherapeutic Agents*», *Am. Chem. Soc.*

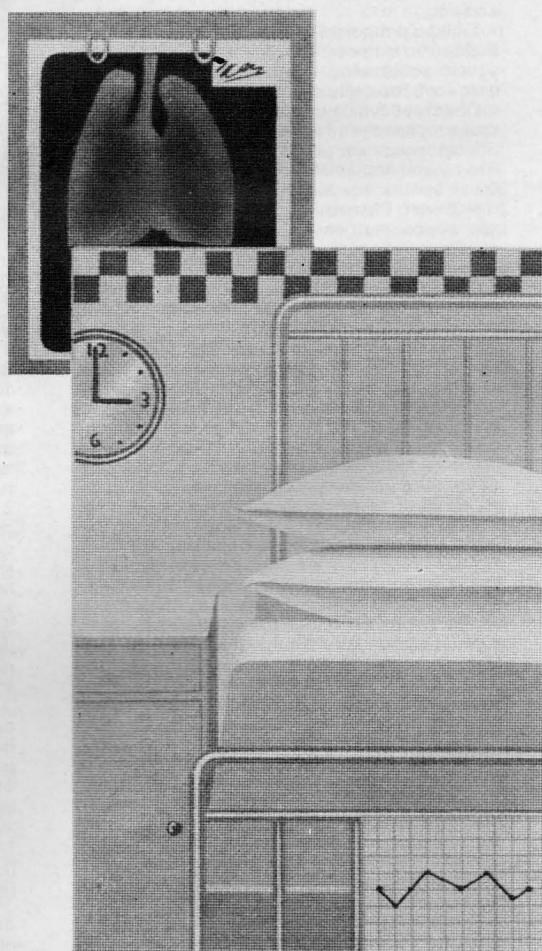
- Symposium Series 209, Ed. J.J. Lippard, p. 171 (1983).
61. D. Szalda, T.J. Kistenmacher, L.G. Marzilli, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 8371 (1976).
 62. D.L. Smith and H.R. Luss, *Photograph. Sc. and Eng.* **20**, 184 (1976).
 63. E. Sletten, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 558 (1971).
 64. J.K. Barton and S.J. Lippard, *Metal Ions in biology*, **1**, 31 (1980).
 65. D. Cozak, A. Mardhy, M.J. Olivier and A.L. Beauchamp, *Inorg. Chem.*, **25**, 2600 (1986).
 66. J. Reedijk, J.H.J. den Hartog, A.M.J. Fichtinger-Schepman and A.T.M. Marcelis, «Platinum Coordination Complexes in Cancer Chemotherapy», (Proceed. 4th Int. Symposium p.27, Vermont, USA (1983).
 67. S.E. Sherman, D. Gibson, A.H.J. Wang and S. Lippard, *Science* **230**, 412 (1980).
 68. J. Filipski, K.W. Kohn, W.M. Bonner, *Chem. Biol. Interactions*, **32**, 321 (1980).
 69. J.P. Maquet, J.L. Butour and N.P. Johnson, «Platinum, Gold and Other Metal Chemotherapeutic Agents», *Am. Chem. Soc., Symposium Series 209*, Ed. J.J. Kippard, p. 75 (1983).
 70. R.M. Wing, P. Pjura, H.R. Drew and R.E. Dickerson, *The EBMO Journal*, **3**, 1201 (1984).
 71. Rubin, Sabat and Sundaralingamm *Nucleic Acid Res.*, **11**, 6571 (1983).

Summary

Platinum complexes to cancer chemotherapy

N. Hadjiliadis

«In this article, first a brief introduction concerning the rôle that metal ions play in life, as well as the toxic properties of the platinum salts, is given. A reference is made to the historical background of the discovery of the anticancer properties of the **cis**-square planar complexes of platinum by Rosenberg and to the chemistry of the metal, in general (Mechanisms of square planar replacement reactions, **trans** effect etc.). A brief review of the literature concerning the ways that platinum and palladium react with the DNA and RNA constituents, as well as of all the possible mechanisms of the inhibition of the abnormal multiplication of DNA by the antitumor drug **cis**-Pt(NH₃)₂Cl₂, are given. Finally, reference is made to the present clinical status of the anticancer drug **cis**-Pt(NH₃)₂Cl₂, and to future developments concerning the use of platinum salts and of other metals to cancer chemotherapy».



ΓΕΝΙΚΗ ΣΥΝΕΛΕΥΣΗ ΕΝΩΣΗΣ ΕΛΛΗΝΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ

Ημέρα: ΤΕΤΑΡΤΗ

Ω.Ε. 10.35

Συνεδρίαση της 2ας Μαρτίου 1986

Προεδρείο:

Α. ΚΛΑΥΔΙΑΝΟΣ

Α. ΤΣΕΤΗΣ

Ε. ΣΟΥΛΗ

ΘΕΜΑΤΑ ΗΜΕΡΗΣΙΑΣ ΔΙΑΤΑΞΗΣ:

1. Έκθεση-Εισηγήση του Δ.Σ. για την περίοδο 5.5.1985-22.2.1986 και το υπόλοιπο διάστημα.
2. Έκθεση-Εισηγήση της Δ.Σ. του περιοδικού «Χημικά Χρονικά».
3. Οικονομικός απολογισμός του Δ.Σ. της Ε.Ε.Χ. και της Δ.Ε. των «Χημικών Χρονικών» του έτους 1985. - Συνδρομή μελών Ε.Ε.Χ.
4. Έκθεση της Εξελεγκτικής Επιτροπής για το οικονομικό έτος 1985 για την Ε.Ε.Χ. και τα περιοδικά.
5. Υποβολή και έγκριση του Προϋπολογισμού του έτους 1986 για την Ε.Ε.Χ. και τα Χημικά Χρονικά.

Πρόεδρος Δ.Σ.: Αν θέλετε περάστε μέσα συναδέλφωι, γιατί αρχίζουμε αμέσως. Από τη μεριά του Διοικητικού Συμβουλίου σας καλωσορίζω σήμερα στην Ετήσια Τακτική Γενική μας Συνέλευση. Να ξεκινήσουμε τη διαδικασία με τον τόπο ορισμού του προεδρείου και να θυμίσω ότι ο... η τακτική την οποία είχαμε στο παρελθόν, ήταν να υπάρχει ένα τριμελές προεδρείο, πράμα που κάναμε συνεχώς τα τελευταία χρόνια.

Στο Διοικητικό Συμβούλιο υπήρχε ένας προβληματισμός να ακολουθηθεί το καταστατικό και να υπάρξει μονομελές προεδρείο. Η δικιά μου υπόθεση είναι να συνεχίσουμε την παλιά τακτική και να υπάρξει τριμελές προεδρείο, εκτός εάν υπάρχουν κάποιες αντιρρήσεις, οπότε να ακολουθήσουμε το καταστατικό, παρακάμπτοντας την διαδικασία την οποία είχαμε τα τελευταία χρόνια.

Ο συναδέλφος Κατσαρός, Δυνατά Νίκο.

Κλείνουμε τα πρακτικά αν υπάρχει αντίρρηση στην έγκριση των πρακτικών της προηγούμενης Γενικής Συνέλευσης, δεν υπάρχει αντίρρηση, άρα κλείνονται ομόφωνα τα πρακτικά.

Υπάρχουν άλλα μέσα από τη Γενική Συνέλευση, διακρίνω δυο προτάσεις, η μια είναι να υπάρξει τετραμελές προεδρείο, και η άλλη είναι να υπάρξει τριμελές προεδρείο, έτσι όπως είχαμε από άλλοτε μέχρι τώρα. Άρα να ζητήσω την άποψη της Γενικής Συνέλευσης, ποιοι είναι επί της συνέχειας του ορισμού τριών μελών στο προεδρείο;

Στο Διοικητικό Συμβούλιο δεν υπάρχει αυτή τη στιγμή πρόταση συγκεκριμένη. Η Συνέλευση τα τρία αυτά άτομα: Διανατάσσεως χείρως. Παρακαλούμε τους συναδέλφους να λάβουν τη θέση στο προεδρείο.

Πρόεδρος συνέλευσης: Θα ξεκινήσουμε τη διαδικασία. Πριν όμως απ' αυτό, πριν απ' αυτό, θα σας διαβάσουμε τους συναδέλφους οι οποίοι πέθαναν από πέροι στην προηγούμενη Γενική Συνέλευση μέχρι φέτος, και να κρατήσουμε ενός λεπτού αιγή στη μνήμη τους.

Αρβανίτης Στυλιανός, Βρεττός Σπυριδών, Δημητρουλοπούλου-Στάμου Χρυσάνθη, Ανδρέικος Δημήτριος, Σωτηρόπουλος Δημήτριος, Πολύδωρος Γεώργιος, Ροδόπουλος Ιωάννης, Τακίσης Δημήτριος, Χατζηθαθανάσιου Κωνσταντίνος, Αργυριάδης Κλέαρχος, Αλεξίου Ιωάννης, Ιωάννου Όθων, Ενωτιάδης Χρίστος, Γουδούρη Σταματίνα, Φακωτάκης Εμμανουήλ, Στουρνιδής Κωνσταντίνος, Ξανθάκος Θεόδωρος, Παλαντζής Χρίστος, Βασιλειάδης Κωνσταντίνος, Κώστας Ζήσης, Νικολάου Αντώνιος, Μπαλωιωτής Ιωάννης, Βόλος Ιωάννης, Ιουσιανός Αλβέρτος, Νομικός Ευάγγελος, Κόκκινος Νικόλαος, Αδαμόπουλος Ιωάννης-Αλέξανδρος, Γραμπεδάκης Αντώνιος, Ωρολόγης Γεώργιος και Βρεττός Επαμεινώνδας.

Θέμα τώρα της σημερινής Γενικής Συνέλευσης, όπως ξέρετε, έχετε ενημερωθεί από την πρόσκληση, είναι Έκθεση-Εισηγήση του Διοικητικού Συμβουλίου για την περίοδο 5.5.1985-

22.2.1986, Έκθεση-Εισηγήση της Διοικούσας Επιτροπής των Χημικών Χρονικών, Οικονομικός Απολογισμός του έτους 1985 και συνδρομή μελών Ε.Ε.Χ.

Τέταρτον: Έκθεση της Εξελεγκτικής Επιτροπής για το οικονομικό έτος 1985 για την Ένωση και το περιοδικό και Πέμπτο: Υποβολή και έγκριση του Προϋπολογισμού του έτους 1986. Η διαδικασία που προτείνεται από το προεδρείο, είναι να γίνουν οι εισηγήσεις όλες μαζί, στη συνέχεια να υπάρξει κάποιος χρόνος ερωτήσεων διευκρινιστικών και απαντήσεων, και στη συνέχεια να ανοιχτεί κατάλογος ομιλητών και να υπάρξουν τοποθετήσεις από τη μεριά των συναδέλφων.

Ο χρόνος που προτείνουμε είναι πέντε λεπτά. Υπάρχει καμιά αντίρρηση; Λοιπόν, τότε να ξεκινήσουμε αν δεν υπάρχει αντίρρηση. Ξεκινάμε με πρώτο θέμα, Έκθεση-Εισηγήση του Διοικητικού Συμβουλίου για την περίοδο 5.5.1985-22.2.1986.

Ο συναδέλφος Βασιλίας Μπούλιας, Γραμματέας του Διοικητικού Συμβουλίου.

Μπούλιας: Η Έκθεση-Εισηγήση, ο απολογισμός, είναι γραμμένος και στα Χημικά Χρονικά στο τεύχος Γενάρη-Φεβράρη του '86, αλλά θα τον διαβάσω γιατί είναι και πολλοί συναδέλφωι που πιθανόν να μην πήρανε το τεύχος ακόμα.

ΕΙΣΗΓΗΣΗ ΤΟΥ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟΥ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟΥ ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΣΥΝΕΛΕΥΣΗ ΤΗΣ Ε.Ε.Χ. 2.3.1986

Αγαπητοί συναδέλφωι και συναδέλφισσες,

Παρουσιάζοντας την εισήγηση του Διοικητικού Συμβουλίου, πρέπει να τονίσουμε ότι αυτό το Συμβούλιο είναι το πρώτο στην Ένωση Ελλήνων Χημικών που προήλθε από εκλογές με το σύστημα της απλής αναλογικής. Το γεγονός αυτό αποτελεί μια αδιαμφισβήτητη δημοκρατική κατάκτηση και μια μερική υλοποίηση του νέου Καταστατικού μας.

Σήμερα μπορούμε να πούμε ότι στο Διοικητικό Συμβούλιο εκπροσωπούνται όλες - και κατά κανόνα διαφορετικές - οι τάσεις, αντιλήψεις, απόψεις και θέσεις που επικρατούν στο χώρο μας.

Οι κατευθύνσεις πάνω στις οποίες θα επικεντρωσε τη δράση του το Διοικητικό Συμβούλιο, παρουσιάστηκαν και μέσα από τα Χημικά Χρονικά στο τεύχος Απρίλη-Μάη του '85, με τον τίτλο «Άξονες δράσης του Διοικητικού Συμβουλίου».

Η Ένωση Ελλήνων Χημικών, είναι επιστημονικός φορέας που σαν ζωντανός οργανισμός παρεμβαίνει και συμμετέχει και στα κοινωνικά-οικονομικά προβλήματα του τόπου. Το διπλό αυτό ρόλο της η Ένωση Ελλήνων Χημικών καλείται να παίξει κάθε φορά μέσα στις υπάρχουσες κοινωνικοπολιτικές συνθήκες.

Ετσι σήμερα σε περίοδο παγκόσμιας οικονομικής ύφεσης με οξυμένα τα προβλήματα της ανεργίας, του πληθωρισμού της επενδυτικής απραγίας κλπ., η Ένωση Ελλήνων Χημικών διαμορφώνει τις δικές της θέσεις και τοποθετήσεις σε ζητήματα που αφορούν την ανάπτυξη, την εκπαίδευση, τα επαγγελματικά και οικονομικά συμπεριφέροντα των Χημικών, που είναι φυσικό να πλήττονται μετά τα τελευταία οικονομικά μέτρα της Κυβέρνησης.

ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΚΛΑΔΟΥ

1. **ΑΝΕΡΓΙΑ:** Η ανεργία είναι από τα κύρια προβλήματα που απασχολούν σήμερα τον κλάδο μας. Στη χώρα μας το πρόβλημα αυτό αναμένεται να οξυνθεί ακόμα παραπέρα, σύμφωνα με τις επίσημες εκτιμήσεις (Υπουργός Εθνικής Οικονομίας, Έκθεση Τράπεζας της Ελλάδος κλπ.) σαν συνέπεια της παγκόσμιας οικονομικής ύφεσης και των πρόσφατων οικονομικών μέτρων της κυβέρνησης.

Από τις ίδιες εκτιμήσεις συνάγεται ότι η ανεργία θα είναι εντονότερη ανάμεσα στους νέους. Παρ' όλο που δεν υπάρχει συγκεκριμένη καταγραφή των ανέργων, εκτιμάται ότι ο αριθμός τους είναι σε υψηλά επίπεδα με μεγαλύτερο ποσοστό στους νέους συναδέλφους, όπως προκύπτει από τα στοιχεία της Ε.Ε.Χ.

Το φαινόμενο της ανεργίας, γενικά αλλά και για τον κλάδο μας, αποτελεί άμεση συνέπεια των διαρθρωτικών προβλημάτων της οικονομίας και οξύνεται βέβαια από την επενδυτική αποχή, το

κλείσιμο επιχειρήσεων και από αυθαίρετες ενέργειες εργοδοτών (απολύσεις, μη απασχόληση χημικών, ενώ προβλέπεται από το 3518 κλπ.).

Ακόμα θα πρέπει να παρατηρήσουμε ότι τελευταία έχει εμφανισθεί και το φαινόμενο «επιχειρήσεις» που παραδοσιακά απασχολούν χημικούς να μην παραβαίνουν σε νέες προσλήψεις.

Στην ένταση του προβλήματος συντείνει η μη προώθηση για ψήφιση των νέων Οργανισμών των Υπουργείων και των Δημοσίων Υπηρεσιών - όπου λόγω αναγκών θεσπίζονται ορισμένες νέες θέσεις χημικών - η μη κάλυψη κενών οργανικών θέσεων που ακόμα υπάρχουν, το πάγωμα των κανονικών διορισμών στο Δημόσιο (Ν.1320/83) και ακόμη υπάρχουν, ο μικρός αριθμός χημικών που απορροφάται στην εκπαίδευση παρ' όλες τις αποδεδειγμένες αυξημένες ανάγκες.

Η αντιμετώπιση του προβλήματος της ανεργίας είναι πολύμορφη. Εμείς πιστεύουμε ότι ουσιαστική ανακούφιση θα προκύψει απ' την αύξηση των παραγωγικών επενδύσεων απ' το Κράτος και άλλους φορείς, στην κατεύθυνση ανάπτυξης χημικής βιομηχανίας στη χώρα και κύρια στην εγκατάσταση και ανάπτυξη Πετροχημικής Βιομηχανίας και άλλων μονάδων όπως ανοξειδωτου χάλυβα, αλουμίνια κλπ.

Ήδη τις θέσεις μας αυτές αναπτύξαμε με υπόμνημά μας προς το ΥΒΕΤ και η προσημαστική συνάντησή με την αρμόδια υπηπουργό.

Παράλληλα με τις παραγωγικές επενδύσεις, πιστεύουμε ότι θα βοηθήσει στην αντιμετώπιση της ανεργίας η προώθηση και εφαρμογή του Ν. Πλαίσιου για τη Βιομηχανία, όπου σύμφωνα με τις προτάσεις μας, θεσμοθετείται και η ελάχιστη στελέχωση των βιομηχανιών με τεχνικούς επιστήμονες. Τις θέσεις μας για το Ν. Πλαίσιο της Βιομηχανίας στείλαμε έγκαιρα στο ΥΒΕΤ, όμως φοβόμαστε ότι δεν διαφάνεται γρήγορα ρύθμιση, σύμφωνα με τα λεχθέντα της κ. φυσηπουργού («το ΣΝ θα ξαναδοθεί για κρίση στους φορείς αναμορφωμένο»).

Κάναμε και θα συνεχίσουμε με επιστολές, τηλεγραφήματα, προσωπικές παραστάσεις και δυναμικές διεκδικήσεις προς τις διοικήσεις των Δημοσίων Υπηρεσιών (Γ.Χ.Κ. Υπ. Γεωργίας, ΥΠΕΧΩ-ΔΕ κ.α.) μέχρις ότου πληρωθούν θα μειώσουν δραστηρίκα το ποσοστό ανέργων χημικών.

Είναι αυτονόητο ότι θα συνεχισθούν και ενταθούν οι προσπάθειες και οι συγκεκριμένες ενέργειες στο πρόβλημα γενικότερα της απασχόλησης, όπως καταγραφή της ανεργίας στον κλάδο, διαμόρφωση προτάσεων και μέτρων για ανακούφιση των ανέργων χημικών, συνεργασία με άλλους φορείς σε ζητήματα απασχόλησης.

Στο σημείο αυτό πρέπει να τονίσουμε ότι είναι αναγκαία η επαφή των συναδέλφων - ιδιαίτερα των νέων - με την Ένωση Ελλήνων Χημικών. Οι καταγγελίες απολύσεων, οι αρνήσεις πρόσληψης, οι γνώμες και προτάσεις στελέχωσης δημόσιων ή ιδιωτικών επιχειρήσεων θα αποτελέσουν πολύτιμο υλικό για τη δουλειά της Επιτροπής Επαγγελματικών Θεμάτων.

2. **ΚΡΙΣΗ ΤΟΥ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΟΣ:** Η κρίση του επαγγέλματος οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στην όξυνση του προβλήματος της ανεργίας, αλλά ακόμα και στην υποβάθμιση του ρόλου του χημικού σε διάφορους τομείς της παραγωγικής διαδικασίας και τέλος στην ποιότητα των σπουδών. Έκφρασή της είναι η μη πρόσληψη ικανού αριθμού χημικών και η μη ανάληψη ή διατήρηση υπεύθυνων επιτελικών θέσεων, σε σημαντικούς τομείς της παραγωγής.

Οι χημικοί κινδυνεύουν να αποκοπούν από την παραγωγή και τη βιομηχανία και να αντικατασταθούν από άλλες ειδικότητες. Κίνδυνος υποβάθμισης και ανεργίας υπάρχει ακόμα αν τελικά ψηφισθεί το συγκεκριμένο σχέδιο οδηγίας της ΕΟΚ, για την ελεύθερη εγκατάσταση των τεχνικών στις χώρες μέλη της, γεγονός που θα προκύψει από τις αμοιβαίες αναγνωρίσεις, την οποία πρόσφατα η Έκτακτη Γενική Συνέλευση του κλάδου απέρριψε.

Όσον αφορά την ποιότητα σπουδών πρέπει το Διοικητικό Συμβούλιο να επιδιώξει να ανοιχθούν οι διαδικασίες για συζήτηση του προβλήματος με

την Πανεπιστημιακή κοινότητα στην κατεύθυνση της αναβάθμισης των σπουδών, κάτι που το Διοικητικό Συμβούλιο δεν κατόρθωσε να υλοποιήσει μέχρι σήμερα.

Για να εξέλθουμε από την κρίση, ο κλάδος θ' αγωνιστεί για τη βιομηχανική και τεχνολογική ανάπτυξη της χώρας και την αναβάθμιση του επιπέδου σπουδών.

3. ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Το πρόβλημα των συνθηκών εργασίας – παρά τις συνεχείς προσπάθειες της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, του Π.Σ.Χ.Β., πολλών φορέων και κύρια του εργατικού κινήματος – παραμένει άλυτο.

Η ψήφιση του νόμου «περί συνθηκών υγιεινής και ασφάλειας στους χώρους εργασίας», αποτελεί ένα πρώτο θετικό βήμα που με την εφαρμογή του μπορεί να αντιμετωπίσει πολλά και σημαντικά προβλήματα στον τομέα αυτό.

4. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΕΙΑ: Η Βιομηχανική ανάπτυξη και ο ευαίσθητος τομέας της Ενέργειας είναι καθοριστικοί παράγοντες που επηρεάζουν σημαντικά την Εθνική μας Οικονομία και Ανεξαρτησία. Η όποια Βιομηχανική ανάπτυξη υπήρξε στην μεταπολεμική κυρίως περίοδο μέχρι σήμερα, δε φαίνεται ικανή να διασφαλίσει την παραπέρα ανάπτυξη της χώρας.

Η Βιομηχανία μας έτσι όπως αναπτύχθηκε πάσχει από σοβαρά διαρθρωτικά προβλήματα που την καθιστούν μη ανταγωνιστική στο διεθνές στίβο και δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που επιπλοκές της αδυναμίας στην παραγωγή και στη διοίκηση, παραγωγή προϊόντων χαμηλής πολλές φορές ποιότητας κλπ.

Κύρια χαρακτηριστικά της υπάρχουσας Ελληνικής Βιομηχανίας είναι ο ψηλός βαθμός υποχρέωσης τους, η τεχνολογική τους κατάσταση και η υστέρηση σε τεχνολογικούς εκσυγχρονισμούς, το μεγάλο κόστος παραγωγής, οι οργανωτικές της αδυναμίες στην παραγωγή και στη διοίκηση, παραγωγή προϊόντων χαμηλής πολλές φορές ποιότητας κλπ.

Τα προβλήματα αυτά, αλλά και η ανανέωση ποιοτικά και ποσοτικά του παραγωγικού δυναμικού μας, πρέπει να αντιμετωπισθούν μέσα από τη χάραξη συγκεκριμένης βιομηχανικής πολιτικής.

Στη διαμόρφωση αυτής της πολιτικής η Ένωση Ελλήνων Χημικών είχε υποχρέωση από τη φύση της να συμβάλει με συγκεκριμένες προτάσεις. Δυστυχώς πρέπει να τονίσουμε ότι μέχρι σήμερα η Κυβέρνηση έχει δείξει διατακτικότητα στη χάραξη βιομηχανικής πολιτικής που θα βγάλει τη χώρα απ' την κρίση σε όφελος του λαού και του τόπου.

Θεωρούμε σκόπιμο να επαναλάβουμε εδώ τις γενικές μας τοποθετήσεις που πρέπει να ληφθούν υπόψη για τη βιομηχανική πολιτική.

α) Πρέπει να προχωρήσουν άμεσα οι παραγωγικές επενδύσεις απ' το Δημόσιο τομέα κύρια σε τομείς με εθνική σημασία. Τέτοιοι τομείς είναι η Χημική και Πετροχημική Βιομηχανία, η Μεταλλευτική και Μεταλλουργική Βιομηχανία, η Κατασκευαστική Βιομηχανία, η Πληροφορική, η Βιοτεχνολογία, η Χημική Σύνθεση. Σε τομείς στρατηγικής σημασίας για την οικονομία μας θεωρούμε ότι πρέπει:

β) Να ενθαρρυνθούν οι επενδύσεις στο χώρο της μεσαίας και μικρής βιομηχανίας σε τομείς που είναι απαραίτητοι για τις ανάγκες της χώρας.

γ) Να προωθηθεί άμεσα η ψήφιση του Θεσμικού Νόμου για τη βιομηχανική ανάπτυξη που καθυστερεί επικίνδυνα. Στο νόμο αυτό πρέπει να περιληφθούν όλες οι γενικές αρχές που έχουν σχέση με τη βιομηχανία και αφορούν τη χωροθέτησή της, την προστασία του περιβάλλοντος και των εργαζομένων από τη λειτουργία της, την ποιότητα των παραγόμενων προϊόντων, τη στελέχυσή της με επιστημονικό τεχνικό προσωπικό και τέλος διαδικαστικά θέματα και θέματα που σχετίζονται με τη βιομηχανική πολιτική (κλαδικές μελέτες, κλαδικά ινστιτούτα κλπ.).

δ) Αντιμέτωπη του προβλήματος των προβληματικών επιχειρήσεων με λύσεις κοινωνικά και οικονομικά αποδεκτές.

ε) Εφαρμογή του θεσμού των Εποπτικών Συμβουλίων, έλεγχο υπερτιμολόγησης και παράνομης εξαγωγής συναλλάγματος.

Στον τομέα της Ενέργειας έχουμε επισημάνει

ότι η μεγάλη εξάρτηση του ενεργειακού μας ισολογισμού από το πετρέλαιο δημιουργεί σημαντική επιβάρυνση για την εθνική μας οικονομία.

Θα πρέπει να χαραχθεί Εθνικό Ενεργειακό Πρόγραμμα που θα στοχεύει στην κατά το δυνατό μεγαλύτερη και ορθολογικότερη αξιοποίηση των ενεργειακών μας πόρων και να στρέφεται προς την εκμετάλλευση των ανανεώσιμων πηγών ενέργειας. Ιδιαίτερα μας απασχόλησε η διαρρύθμιση της αγοράς των πετρελαιοειδών που άρχισε να εφαρμόζεται από την 1.1.86 και για το θέμα αυτό γνωρίζουμε τις απόψεις μας στο Υπουργείο Ενέργειας.

Εξακολουθούμε να πιστεύουμε ότι η πλήρης «απελευθέρωση» της αγοράς αυτής είναι δυνατό να δημιουργήσει σοβαρότατα προβλήματα για τη χώρα μας σε όφελος των μεγάλων πολυεθνικών ολιγοπωλίων.

5. ΠΑΙΔΕΙΑ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ: Η ουσιαστική προσφορά και συμμετοχή του κλάδου μας στους διάφορους τομείς της ελληνικής οικονομίας (παραγωγή, έρευνα, εκπαίδευση κλπ.) συνταράξει άμεσα με το περιεχόμενο των σπουδών και τον τρόπο που αυτές παρέχονται. Τα κονδύλια όμως για την Παιδεία γενικά και για τα ΑΕΙ ειδικότερα περικόπτονται. Δεν εμπλοκίζονται, επομένως, τα πανεπιστήμια με νέο επιστημονικό δυναμικό ή με τα απαραίτητα σύγχρονα όργανα και συσκευές για ανάπτυξη της έρευνας και βελτίωση της διδασκαλίας.

Όμως το παλιό καθηγητικό κατεστημένο βρίσκει τρόπους να βάζει εμπόδια σε δημοκράτες ή συνδικαλιστές επιστήμονες και να μη τους εντάσσει στους λέκτορες.

Για το τελευταίο θέμα, εκφράσαμε με ανακρίβεια την αντίθεσή μας σε οποιεσδήποτε ανάλογες μεθοδεύσεις – με αφορμή τις κρίσεις στο Χημικό τμήμα του Πανεπιστημίου Αθηνών.

Αλλά και στο χώρο της β' βαθμιας εκπαίδευσης το μάθημα της χημείας και η διδασκαλία του, αφήνει αδιάφορο το Υπουργείο. Έτσι παρά το ότι, το '85 δεν παρουσιάστηκαν 50 συναδέλφοι (απ' τους 157 που αρχικά διορίστηκαν στη Μέση Γενική Εκπαίδευση), το Υπουργείο αρνήθηκε πεισματικά να συμπληρώσει τον αριθμό απ' την Επετηρίδα του, αγνοώντας τα επανειλημμένα διαθήματα β.μ (υπομνήματα, προσωπικές παραστάσεις κλπ.).

Κατά περίεργο τρόπο, επίσης, αρνήθηκε να δεχθεί την πρότασή μας για δυνατότητα κάλυψης θέσεων διευθυντών από χημικούς στα σχολικά εργαστηριακά κέντρα (ενώ αυτή τη δυνατότητα έχουν οι τεχνολόγοι και οι μηχανικοί), εργαστήρια που θεσπίζονται με το νόμο για τη β' βαθμια εκπαίδευση.

Με αφορμή επιστολή μαθητών ΕΠΛ για την κατάσταση που επικρατεί στα Λύκεια, το Διοικητικό Συμβούλιο αποφάσισε να καλέσει σε συζήτηση εκπροσώπους των μαθητών και συναδέλφους εκπαιδευτικούς, με στόχο την εξέταση της πορείας και τη στήριξη αυτού του θεσμού.

Η παρέμβασή μας στον σημαντικό για τον κλάδο μας τομέα της Χημικής Εκπαίδευσης, συνεχίστηκε με την πρότασή μας για σύσταση ειδικής επιτροπής ελέγχου και παραλαβής εργαστηριακού εξοπλισμού (εργαστ. πάγκων) των ΕΛΠ, από συναδέλφους εκπαιδευτικούς. Στην πρότασή μας όμως δεν πήραμε ακόμα απάντηση.

Παράλληλα, συμμετέχουμε με εκπροσώπους μας σε Ειδική Επιτροπή του Συμβουλίου Τεχνολογικής Εκπαίδευσης, που ασχολείται με το ζήτημα των επαγγελματικών δικαιωμάτων των τεχνολόγων χημικών πετρελαιοι αποφοίτων ΚΑΤΕΕ (ΤΕΙ).

Οι προσπάθειες (που από προηγουμένα Διοικητικά Συμβούλια είχαν αρχίσει), για τη συγγραφή των βιβλίων Χημείας στα σχολεία, είχαν αποτέλεσμα – με την ανάθεση στην Ένωση Ελλήνων Χημικών της συγγραφής και κρίσης του βιβλίου Χημείας Α' ΕΠΛ. Ενόσ βιβλίου που είχε ευμενέστατη αποδοχή από όλες τις πλευρές (Υπουργείο, καθηγητές, μαθητές) χάρη στην αξιόπεινη δουλειά της συγγραφικής ομάδας. Στη συνέχεια, προτείναμε νέα συγγραφική ομάδα για το βιβλίο της Β' ΕΠΛ και μετά τις σχετικές διαδικασίες θα ορισθεί και για τη Γ' ΕΠΛ.

Ελπίζουμε και πιστεύουμε – αν το Υπουργείο συνεχίσει τη συνεργασία μας με το ίδιο πνεύμα –

τα ίδια θετικά αποτελέσματα να έχουν και αυτά τα βιβλία. Το ίδιο ισχύει και για το βιβλίο των Εργαστηριακών Ασκήσεων Χημείας – που επίσης έχει γραφτεί από εκπροσώπους της Ένωσης Ελλήνων Χημικών – το οποίο όμως έχει καθυστερήσει η εκτύπωση. Παράλληλα προωθείται η συγγραφή όλων των βιβλίων Χημείας στο Γυμνάσιο και Λύκειο, από εκπροσώπους της Ένωσης Ελλήνων Χημικών.

Στόχοι του Διοικητικού Συμβουλίου παραμένουν: η αναβάθμιση των σπουδών της Χημείας ιδιαίτερα στα ΑΕΙ, η αύξηση των ωρών διδασκαλίας της Χημείας στη Μέση Εκπαίδευση, που θα γίνεται μόνο από χημικούς, η προσέλευση στην Ένωση Ελλήνων Χημικών όλων των χημικών που απασχολούνται στην εκπαίδευση και ιδιαίτερα των συναδέλφων της Μέσης Γενικής και Τεχνικής Εκπαίδευσης.

6. ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ: Παρά τις πολλές εξαγγελίες για ουσιαστική αντιμετώπιση του επικίνδυνου σύγχρονου προβλήματος που έχει δημιουργήσει η ασοδοσία των μικρών και μεγάλων συμφερόντων και συντηρεί η ελλειψής νομοθεσία και ο ανεπαρκής έλεγχος – ακόμα το σχετικό Σ/Ν για το περιβάλλον δεν έχει ψηφισθεί.

Σημειώνουμε ότι οι παρατηρήσεις που έστειλε η Ένωση Ελλήνων Χημικών στο ΥΠΕΧΩΔΕ (δημοσιεύθηκαν και στα Χημικά Χρονικά Αυγούστου-Σεπτεμβρίου και Νοεμβρίου 1985), δε λήφθηκαν υπ' όψη. Προκαλεί σοβαρές ανησυχίες για την αποτελεσματικότητά του.

Σ/Ν το γεγονός ότι δεν πρόκειται να ενεργοποιηθεί ο Ενιαίος Φορέας Περιβάλλοντος, δηλαδή ο φορέας εκείνος που πρέπει να αναλάβει τον έλεγχο, τη μελέτη και την καθιέρωση των απαραίτητων μέτρων για την προστασία του περιβάλλοντος, στελεχωμένος με το απαραίτητο τεχνικό-επιστημονικό προσωπικό. Προωθήθηκε αποτελεσματικά, η σύσταση του «Οργανισμού της Αθηνών», ενός γνωμοδοτικού οργάνου στα πλαίσια του ΥΠΕΧΩΔΕ, με κύρια αρμοδιότητα την αντιμετώπιση θεμάτων πολεοδομικής φύσης, όπου η Ένωση Ελλήνων Χημικών εκπροσωπείται.

Άλυτο παραμένει ακόμα και το ζήτημα της υπογραφής μελετών επεξεργασίας υγρών αποβλήτων από χημικούς. Η συμπλήρωση δηλαδή της γνωστής Υγιεινομικής Διάταξης (ΕΙΒ/221/65), με την οποία το δικαίωμα υπογραφής των σχετικών μελετών δίνεται σήμερα μόνο σε μηχανικούς.

Το Διοικητικό Συμβούλιο θα συνεχίσει έντονα τις προσπάθειές του, τόσο για τη σωστή διαμόρφωση και άμεση προώθηση του Σ/Ν για το Περιβάλλον όσο και για τη συμπλήρωση της σχετικής Υγιεινομικής διάταξης, εφ' όσον δεν προωθείται αυτό το Σ/Ν με το οποίο θα αντιμετωπιζόταν το θέμα των περιβαλλοντικών μελετών.

Σχετικά με τις τελευταίες, υπογράφηκε 1 (μία) ακόμα σύμβαση με μελετητές σύμφωνα με την απόφαση, του πρώην ΥΧΟΠ, με την οποία ανατέθηκε στην Ένωση Ελλήνων Χημικών η εκπόνηση περιβαλλοντικών μελετών, συνολικού ύψους 10 εκατομμυρίων δραχμών σε διάφορες περιοχές της χώρας, ενώ 2 (δύο) ήδη έχουν ολοκληρωθεί.

Εδώ πρέπει να τονίσουμε ότι η Ένωση Ελλήνων Χημικών ενεργεί (όπως και κατά τη θητεία του προηγούμενου Διοικητικού Συμβουλίου) απλά για λογαριασμό του Υπουργείου, ενώ να έχει την ευθύνη της τελικής αξιολόγησης μελετών, δικαίωμα που είχε μόνο το πρώην ΥΧΟΠ. Το Διοικητικό Συμβούλιο υποστηρίζει και προβάλλει προτάσεις και εκδηλώσεις – όπως αυτή του Συνδέσμου Χημικών Ν. Σερρών – με θέμα την προστασία του περιβάλλοντος και το ρόλο των χημικών σ' αυτό τον τομέα.

7. ΕΛΕΓΧΟΣ ΤΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΣΤΑΣΙΑ ΤΟΥ ΚΑΤΑΝΩΛΩΤΗ: Αμετάβλητη παραμένει η θέση μας για τη δημιουργία Ενιαίου φορέα Ελέγχου με πυρήνα το Γ.Χ.Κ. και με σκοπό την προστασία του Καταναλωτή. Ουσιαστικές – σύμφωνα με τις θέσεις μας – αρμοδιότητες ενός τέτοιου φορέα, θα είναι και ο προληπτικός έλεγχος στους χώρους παραγωγής καθώς και η αξιοποίηση των ελληνικών προτύπων.

Πιστεύουμε ότι για την προώθηση και ολοκλήρωση του νέου ελέγχου ποιότητας είναι αναγκαία η παραπέρα ανάπτυξη της ελληνικής τυποποίησης, η εκπόνηση ελληνικών προτύπων και εφαρμογή

τους στον ιδιωτικό και δημόσιο τομέα.

Η Ένωση Ελλήνων Χημικών θα εξακολουθεί να απαιτεί την ουσιαστική συμμετοχή της όταν συζητούνται θέματα ελέγχου ποιότητας και προστασίας του καταναλωτή.

8. ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΦΑΡΜΑΚΟ: Αμετάβλητη παραμένει η θέση μας στην υποστήριξη ενός σωστού και ολοκληρωμένου ΕΣΥ, στην ανάπτυξη μιας κατά το δυνατόν αυτοδύναμης Εθνικής Φαρμακοβιομηχανίας και Κρατικής Φαρμακαποθήκης, στη διεύρυνση του ρόλου του ΕΟΦ όχι σαν γραφειοκρατικής υπηρεσίας αλλά σαν Τεχνικού Οργανισμού Ελέγχου στο χώρο του Φαρμάκου.

Όλα αυτά όμως απαιτούν αυξημένες δαπάνες και απόκρουση των πιέσεων των κύρια η ΕΟΚ προβάλλει. Και η πολιτική της Κυβέρνησης προκαλεί ερωτηματικά έτσι όπως εφαρμόζεται, χωρίς την απαραίτητη αποφασιστικότητα. Τα χρήματα που συγκεντρώνει ο ΕΟΦ πρέπει να αξιοποιηθούν σωστά στην κατεύθυνση επενδύσεων υποδομής στον τομέα της Δημόσιας Υγείας.

Παρακολουθώντας με αμειώτη προσοχή τα συμβαίνοντα στο χώρο του Φαρμάκου και της Δημόσιας Υγείας, ανανεώσαμε την εκπροσώπηση μας στο ΚΕΣΥ (όπου η Ένωση Ελλήνων Χημικών για το 1986 θα συμμετέχει σαν κοινός εκπρόσωπος των φορέων ΕΕΧ, ΤΕΕ, ΕΕΦ και ΠΕΒ με τη σημερινή πρόεδρο της Ένωσης Κλινικών Χημικών) καθώς και στο Επιστημονικό Συμβούλιο και την Επιτροπή Εγκρίσεων Φαρμάκων του ΕΟΦ.

9. ΕΡΕΥΝΑ ΚΑΙ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑ: Ακόμα και σήμερα η σύνδεση της έρευνας με την παραγωγή είναι σχεδόν ανύπαρκτη. Η απορρόφηση επενδυτικών κονδυλίων εξακολουθεί να είναι κάτω από το 0,3% του ΑΕΠ και στον προϋπολογισμό του 1986 οι δαπάνες χαμηλότερες απ' ό,τι το 1985 σε απόλυτους αριθμούς. Η λειτουργία των Ερευνητικών Ιδρυμάτων (ΕΙΕ Δημόκριτος), προκαλεί ανησυχίες και ερωτηματικά.

Όπως τονίστηκε και στην εισήγηση του Διοικητικού Συμβουλίου στο 10ο Π.Σ.Χ. (Εφαρμοσμένη Χημική Έρευνα και Τεχνολογία), η έρευνα και η εκμετάλλευση των αποτελεσμάτων της αποτελούν περιουσία του λαού. Πιστεύουμε ότι στον καθορισμό των τομέων που θα επενδυθούν τα χρήματα του λαού, πρέπει να συμμετέχουν όλοι εκείνοι που λογικά δικαιούνται να έχουν γνώμη. Η Ένωση Ελλήνων Χημικών έχει άποψη και συσχετισμένη πείρα, την πείρα των μελών της σε όλους τους τομείς δραστηριότητας της Εθνικής Οικονομίας. Η αγωνιστική αντιμετώπιση της στασιμότητας που παρατηρείται στο χώρο της έρευνας από τους φορείς των ερευνητών (Συλ. Προσωπικού ΕΙΕ, ΣΟΣΕΙ κλπ), δείχνει τη σημασία που αποδίδουν οι επιστήμονες στο σταθμισμένο της παραπέρα τεχνολογιστικής εξάρτησης της χώρας. Η Ένωση Ελλήνων Χημικών δεν μπορεί παρά να υποστηρίξει και να συμβάλλει στις προσπάθειες προς αυτή την κατεύθυνση.

10. Τ.Ε.Α.Χ. Το πρόβλημα του ΤΕΑΧ είναι παλιό και πάντοτε στο κέντρο του ενδιαφέροντος όλων των Δ.Σ. Ο βασικός λόγος είναι ότι δεν έχει δοθεί λύση από την κυβέρνηση αποτελεσματικής οικονομικής του στήριξης και κατά συνέπεια ικανοποίησης είτε των ασφαλισμένων είτε των συνταξιούχων χημικών.

Τα θέματα που απασχολούν το ΤΕΑΧ τέθηκαν (όπως και στο παρελθόν από το Διοικητικό Συμβούλιο στην αρμοδιότητα υπευργού Κοινωνικών Ασφαλίσεων με υπομνήματα – καθόσον «λόγω φόρτου εργασίας» του ήταν αδύνατον να μας δεχθεί – και προβλήθηκαν στον τύπο.

Επαναφέρομε τα μόνιμα αιτήματά μας για: επέκταση και ποσοτικοποίηση του «κοινωνικού πόρου» για δέσμευση των αποβηματικών για την όσο το δυνατόν καλύτερη αξιοποίησή τους από το Ταμείο. Παράλληλα, ζητούσαμε να συνεχισθεί ο θεσμός να είναι πρόεδρος του ΤΕΑΧ χημικός και γενικά η διοίκησή του να αποτελείται από εκπροσώπους του κλάδου.

Το Υπουργείο, με σχετική απόφασή του ανταποκρίθηκε μόνο στο δεύτερο αίτημά μας για τη διοίκησή του ΤΕΑΧ. Στα ουσιαστικότερα οικονομικά αιτήματά μας κράτησε παθητική στάση.

Είχαμε επανειλημμένες συσκέψεις με τον προηγούμενο πρόεδρο του ΤΕΑΧ και εκπροσώπους του ΠΣΧΒ, του ΣΧΔΥ, του Συλλόγου των Γ.Χ

για το επίμαχο θέμα της εισφοράς των χημικών Δημ. Υπάλληλων. Στην προσπάθεια να βρεθεί λύση προτείναμε – και συμφωνήθηκε κατ' αρχήν – να συνταχθεί αναλογική μελέτη από ιδιωτικό λογιστικό γραφείο, για να διαπιστωθεί η οικονομική κατάσταση του Ταμείου.

Όμως στη συνέχεια η Διοίκηση του Ταμείου, μετά από εντολή του Υπουργείου δε χορήγησε τα απαραίτητα στοιχεία, με αποτέλεσμα ακόμα και σήμερα το ζήτημα να εκκρεμεί.

Το Διοικητικό Συμβούλιο άρχισε ήδη ουσιαστική συνεργασία με τη νέα διοίκηση του ΤΕΑΧ, για την αντιμετώπιση αυτού του αιτήματος – κατά προτεραιότητα – Καθώς και άλλων ζητημάτων, τρόπος εισπραξης εισφορών, συντάξεις, οργάνωση και λειτουργία του ΤΕΑΧ, μορφές διεκδικητικών ενεργειών κλπ.).

Το θέμα της εισφοράς (σήμερα 7% επί του βασικού και χρονοεπίδ. των συναδέλφων του Δημόσιου, πιστεύουμε ότι θάπρεπε μέρος της (π.χ. η μισή) να καλύπτεται από το ίδιο Δημόσιο, κάτι που έχουν πετύχει οι συνάδελφοι του ιδιωτικού τομέα (όπου από το 8% το μισό καταβάλλεται από τον εργοδότη)

Προς αυτή την κατεύθυνση θα πρέπει να στραφούν οι προσπάθειές μας, εξετάζοντας παράλληλα και άλλες λύσεις. Στόχος μας, είναι να στηρίξουμε το Ταμείο και σ' αυτό ζητούμε να συμβάλουν όλοι οι συνάδελφοι. Θα συνεχίσουμε τις προσπάθειες να προσελκυσθούν όλοι οι χημικοί – και ιδιαίτερα οι συνάδελφοι της Μ.Ε. – καθ' όσον η εγγραφή στο ΤΕΑΧ αποτελεί και κλαδική υποχρέωση.

Θα επανέλθουμε προς το Υπουργείο Κοινωνικών Ασφαλίσεων με νέες συμβάσεις. Από τους συναδέλφους ζητάμε να βλέπουν το ΤΕΑΧ σαν το δικό τους Ταμείο, να παρακολουθούν κι οι ίδιοι αφ' ενός την καταβολή των εισφορών από τον εργοδότη, αφ'ετέρου της σωστή κατοχύρωση στο ΤΕΑΧ των ασφαλιστρών.

ΔΙΕΘΝΕΙΣ ΣΧΕΣΕΙΣ

Οικονομικοί λόγοι μας αναγκάζουν να μελετούμε προσεκτικά την άμεση παρουσία και συμμετοχή μας σε διάφορες διεθνείς εκδηλώσεις ή υποχρεώσεις που απορρέουν από τη σύνδεσή μας με διεθνείς οργανισμούς, φορείς κλπ. Κατά το μέχρι τώρα διάστημα της θητείας του το Διοικητικό Συμβούλιο, οι δραστηριότητες στον τομέα αυτό ήταν: Διεθνής Ένωση καθαρή και Εφαρμοσμένης Χημείας. Ο πρόεδρος της Ένωσης Ελλήνων Χημικών συμμετείχε στη συνάντηση των Προέδρων των Χημικών Εταιριών, μελών της που ως συνήθως γίνεται στην περίοδο της Γ.Σ. της Στ.Γ.Σ. της ΙΥΡΑΚ – που έγινε στη Λυών της Γαλλίας 2-7/9/85 – με αποτελεσματική παρέμβαση του εκπροσώπου μας, διατηρήθηκε το ίδιο ύψος ετήσιας συνδρομής για την Ελλάδα (1.250 δολ.).

Παράλληλα, επιδιώξαμε τη συμμετοχή και νέων «συνδεδεμένων μελών» από τη χώρα μας και ήδη – εκτός του Γ.Χ.Κ. που από τριετία έχει συνδεθεί – ρυθμίζεται το θέμα και με το Κ.Π.Ε. Δημόκριτος. Υπενθυμίζεται ότι στα πλαίσια των Διεθνών Συνεδρίων της ΙΥΡΑΚ, έχουμε αναλάβει τη διοργάνωση του Συνεδρίου «Coordination Chemistry», το Σεπτέμβριο του '86 στην Αθήνα (Πανεπιστημιούπολη Ζωγράφου), η προετοιμασία του οποίου από την αντίστοιχη Ο.Ε. προχωρεί κανονικά.

Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Χημικών Εταιριών: Χωρίς να έχουμε αυτοπρόσωπες παρουσίες στο εξωτερικό, συμμετέχουμε κανονικά μέσω της σχετικής αλληλογραφίας, τις διάφορες ομάδες εργασίας που εκπροσωπούμαστε.

Η Ένωση Ελλήνων Χημικών, όπως είναι γνωστό εκπροσωπείται στην Εκτελεστική Επιτροπή της FECS. Εκπρόσωπος της Ένωσης Ελλήνων Χημικών (από το Τμήμα Τροφίμων), θα συμμετέχει στην Ο.Ε. Διεθνούς Συμposium που συνδιοργανώνεται από το Τμήμα Τροφίμων της FECS και την Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Τοξικολογίας, τον Οκτώβριο του '87 στη Χαλκίδα, ενώ δεν έχει αποκλειστεί η περίπτωση συνδιοργάνωσης αυτού του Συμposium.

Παγκόσμια Ομοσπονδία Επιστημόνων Εργαζομένων: Η παγκόσμια αυτή οργάνωση, στην οποία

συμμετεχουν επιστημονες όλων σχεδόν των ειδικοτήτων, αντιμετωπίζει και εκφράζει πολιτική στάση απέναντι σε κοινωνικοοικονομικά θέματα απ' τη σκοπιά των επιστημόνων.

Η Ένωση Ελλήνων Χημικών έχει υποστηρίξει και προβάλλει τις θέσεις της WFSW, ιδιαίτερα σε θέματα ειρήνης και αφοπλισμού, καθώς και σε προβλήματα της γυναίκας – επιστήμονα, ενώ στο παρελθόν έχει φιλοξενήσει συνεδριάσεις διαφόρων οργάνων της.

Ευρωπαϊκή Επιτροπή Χημείας: Πρόκειται για ένα σχετικό νέο καθαρά επιστημονικό φορέα, και ο οποίος βρίσκεται «υπο την αιγίδα» του Συμβουλίου της Ευρώπης. Η Ένωση Ελλήνων Χημικών εκπροσωπείται στην EUROCHEM για πρώτη φορά απ' το 1985.

Επιτροπή Χημείας Ευρωπαϊκών Κοινοτήτων: Κύρια για οικονομικούς λόγους δε συμμετείχαμε σε καμιά από τις δυο συναντήσεις του 1985 (Απρίλη και Οκτώβρη) της EC-3. Πρέπει να αναφέρουμε, πάντως ότι δε μας ικανοποίησε καθόλου η στάση της Επιτροπής απέναντι στις παρατηρήσεις που απέστειλε η Ένωση Ελλήνων Χημικών τόσο στο θέμα της «ντιρεκτίβας» για το επάγγελμα της χημείας όσο και στο καταστατικό (κανονισμό) λειτουργίας της.

Όπως είναι γνωστό, στη μεν «ντιρεκτίβα» εκφράσαμε την αντίθεσή μας σε οποιαδήποτε προώθησή της, στο δε καταστατικό, τις αντιρρήσεις μας για την κατάργηση της αρχής της συμφωνίας στη λήψη των αποφάσεων. Και στα δυο αυτά σημαντικά θέματα η επιτροπή σχεδόν αγνόησε τις θέσεις μας. Βέβαια η «ντιρεκτίβα» για το επάγγελμα της χημείας έχει καλυφθεί από τη γενικότερη, για τους πτυχιούχους τριτοβάθμιας εκπαίδευσης, την οποία επίσημα η EC-3 μας κοινοποίησε μαζί με ορισμένες παρατηρήσεις της. Το Διοικητικό Συμβούλιο όπως και στο παρελθόν, θα συνεχίσει να παρακολουθεί με προσοχή τα θέματα στην EC-3 είτε με αυτοπρόσωπες παρουσίες, είτε μέσω της αλληλογραφίας, με παρεμβάσεις που θα εξυτηρούντα τα συμφέροντα των Ελλήνων Χημικών.

Ευρωπαϊκή Ομοσπονδία Χημικής Μηχανικής: Στην EFCE εκπροσωπούμαστε για πρώτη φορά από το 1985 με χημικό μηχανικό, μέλος της Ένωσης Ελλήνων Χημικών.

Βαλκανικές Χημικές Εταιρίες - 3ο Βαλκανικό Συνέδριο Χημείας: Κορυφαία έκφραση της συνεργασίας των χημικών των Βαλκανικών χωρών αποτελούν τα Βαλκανικά Συνέδρια Χημείας (Βαλκανικές Μέρες Χημείας). Το 3ο Βαλκανικό Συνέδριο Χημείας – με σημαντική ομολογοσυμένως καθυστέρηση – θα γίνει το Σεπτέμβριο του 1986 στο Βουκουρέστι.

Στο Συνέδριο θα παρουσιαστούν 7 βασικές (προγραμματισμένες) ελληνικές εργασίες καθώς και πολλές σε μορφή Posters (οι σχετικές ανακοινώσεις έχουν δημοσιευθεί στα Χημικά Χρονικά). Στα πλαίσια της διαβαλκανικής συνεργασίας και με την ευκαιρία του 10ου Π.Σ.Χ. φιλοενηγήσαμε εκπροσώπους από την Αλβανία, Βουλγαρία και Γιουγκοσλαβία, ενώ υποδεχθήκαμε και συζητήσαμε αμοιβαίως ενδιαφέροντος θέματα με τον Πρόεδρο της Ακαδημίας επιστημόνων Βουλγαρίας και τον αντιπρόεδρο της WFSW και της Ένωσης Βουλγάρων Χημικών, που επισκέφθηκαν την Ελλάδα τον περασμένο χρόνο.

(Η επίσκεψη του Προέδρου της Ένωσης Χημικών Ρουμανίας δεν έγινε δεκτή την τελευταία στιγμή). Δεχθήκαμε πρόσκληση από την Ένωση Χημικών Βουλγαρίας, ο πρόεδρος και ένα ακόμα μέλος του Διοικητικού Συμβουλίου να επισκεφθούν τη Σόφια την άνοιξη του 1986, με σκοπό την παραπέρα σύσφιξη των Ελληνο-βουλγαρικών σχέσεων στον τομέα της Χημείας.

ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΕΛΛΗΝΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ ΣΤΟΝ ΕΥΡΥΤΕΡΟ ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ ΧΩΡΟ

Με αφορμή τα οικονομικά μέτρα που εξάγγειλε η κυβέρνηση τον Οκτώβριο του '85, για την αντιμετώπιση της κρίσης που μαστιάζει την οικονομία, το Διοικητικό Συμβούλιο κατά πλειοψηφία τοποθετήθηκε και έκδοσε ψήφισμα, εκφράζοντας με συγκεκριμένους τρόπο την αντίθεσή του σ' αυτά,

υποστηρίζοντας παράλληλα τις κινητοποιήσεις των περιθωριακών οργανώσεων των εργαζομένων και των φορέων των τεχνικών επιστημών για την ανάκλησή τους. Με βάση την απόφαση αυτή, συμμετείχαμε σε συσκέψεις τεχνικο-επιστημονικών φορέων, με στόχο το συντονισμό εκδηλώσεων κατά της συγκεκριμένης οικονομικής πολιτικής. Σε σχέση με τα παραπάνω, στο Διοικητικό Συμβούλιο συζητήθηκε η αναταραχή που προκλήθηκε στην κορυφαία συνδικαλιστική οργάνωση των εργαζομένων - τη Γ.Σ.Ε.Ε. - συζήτηση όμως που δεν κατέληξε σε συγκεκριμένη τοποθέτηση.

Εκφράζοντας το ενδιαφέρον της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, για την υποβάθμιση της Ειρήνης, των Ανθρώπινων Δικαιωμάτων, της Δημοκρατίας κλπ. εκδόσαμε ψήφισμα με την ευκαιρία της Ημέρας των Ανθρώπινων Δικαιωμάτων του ΟΗΕ (1η Δεκεμβρίου 1985) και συγχρόνως σαν έμπρακτη υποστήριξη κηρύξαμε τη μέρα της Γ.Σ. (2-3-85) σαν μέρα αιμοδοσίας των χημικών.

Υποστηρίξαμε την έκκληση για απαγόρευση των πυρηνικών δοκιμών, με αφορμή τη συνάντηση Ρίγκαν-Γκορμπατσόφ στη Γενεύη (Νοέμβριος 1985). Λάβαμε μέρος σε εκδηλώσεις για την Ειρήνη που οργανώθηκαν από διάφορους φορείς. Τιμήσαμε με συμβολική οικονομική ενίσχυση της ΕΦΕΕ την επέτειο του Πολυτεχνείου. Με την ευκαιρία της αναγόρευσης του 1986 σαν Έτους Ειρήνης, από τον ΟΗΕ, θα υποστηρίξουμε κάθε πρωτοβουλία που θα συμβάλει στην εμπέδωση φιλειρηνικού πνεύματος, ενώ σύμφωνα με απόφαση μας θα συμμετέχουμε σαν παρατηρητές σε σχετικές εκδηλώσεις των ειρηνιστικών φορέων.

Σε επίπεδο Τοπικής Αυτοδιοίκησης. Ανταποκριθήκαμε σε αίτημα του Δήμου Ταύρου και αποστείλαμε σχετική πραγματογνωμοσύνη και πόρισμα με αφορμή τη μεταγκατάσταση χημικής βιοτεχνίας στην περιοχή του Δήμου. Μετά το αίτημα του Δ. Λαυρίου, ορίσαμε εξειδικευμένους συναδέλφους για την ενημέρωση του Δήμου σε κινδύνους έκρηξης πυρκαγιάς από τη λειτουργία των εγκαταστάσεων ΠΥΡΚΑΛ και ΕΒΟ.

Εξετάσαμε και απαντήσαμε σε κοινό αίτημα κατοίκων του Δ. Μοσχάτου, ενημερώνοντας για τις περιβαλλοντικές επιπτώσεις από τη λειτουργία εργοστασίου ελαστικών στην περιοχή. Απαντήσαμε σε συγκεκριμένα ερωτήματα ιδιωτών είτε για τη χρήση, είτε για τους κινδύνους από τη χρήση διαφόρων υλικών.

Με τις πρωτοβουλίες και παρεμβάσεις μας στο θέμα της χρήσης διαιθυλενογλυκόλης σε κρασιά και τοιγάρα προέλευσης εξωτερικού, προκαλέσαμε την αντίδραση και επέμβαση των αρμοδίων αρχών, για υπεύθυνη ενημέρωση και προστασία του Έλληνα καταναλωτή. Με τον τρόπο αυτό αποκαλύφθηκαν και οι ελλείψεις του Δημοσίου σε επιστημονικό προσωπικό και μέσα για άμεσους και υπεύθυνους ελέγχους. Στόχος του Διοικητικού Συμβουλίου είναι να ευαισθητοποιείται και να παρεμβαίνει σε σοβαρά ζητήματα του κοινωνικού συνόλου, υλοποιώντας έτσι το ρόλο της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, σαν υπεύθυνου συμβούλου της πολιτείας και του λαού.

10ο Π.Σ.Χ.

Το 10ο Παγκόσμιο Συνέδριο Χημείας οργανώθηκε στην Πάτρα από τις 2 μέχρι της 7 Δεκέμβρη 1985 σε συνεργασία με τον Τοπικό Σύλλογο Αχαΐας. Το Συνέδριο αυτό είχε θέμα: «Εφαρμοσμένη Χημική Έρευνα και Τεχνολογία» και σημείωσε μεγάλη επιτυχία όπως και τα προηγούμενα. Την έναρξή τους κήρυξε ο Γενικός Γραμματέας Έρευνας και Τεχνολογίας.

Στο Συνέδριο παρουσιάστηκαν 150 πρωτότυπες και ενδιαφέρουσες εργασίες και παράλληλες συνεδριάσεις. Με την ευκαιρία, θέλουμε και πάλι να ευχαριστήσουμε και να συγχαρούμε την Ο.Ε. το προσηκώτο και όλους όσους συνέβαλαν στην επιτυχία του.

ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΕΛΛΗΝΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ

Σεμινάρια για τα «Πλαστικά στη Συσκευασία» (Οκτώβρης 1985 Αθήνα): Το εξειδικευμένο αυτό Σεμινάριο, που υποστήριξε το Διοικητικό Συμ-

βούλιο και η διοργάνωση του οφείλεται στο συν. Α. Στασινόπουλο, παρακολούθησαν σημαντικούς αριθμούς όχι μόνο χημικών, αλλά και άλλων ακροατών με ενδιαφέρον στο αντικείμενο.

Το Σεμινάριο του Τμήματος Φαρμακοχημείας: (Φεβρουάριος 1986 Αθήνα) καθώς και το **Συμπόσιο Φαρμακοχημείας** (Οκτώβρης 1986 Θεσσαλονίκη), είναι μέσα στις προγραμματισμένες εκδηλώσεις του Τμήματος Φαρμακοχημείας της Ε.Ε.Χ.

Εκδήλωση για τον καθ. Τρ. Καραντάση (Οκτώβρης 85, Λεβίδα Αρκαδίας): Ένα χρέος ιδιαίτερα των παλιότερων συναδέλφων, προς τον αείμνηστο καθ. του Πανεπιστημίου Αθηνών και παλαιό Πρόεδρο της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, Τρ. Καραντάση, υλοποιήθηκε από το Διοικητικό Συμβούλιο σε συνεργασία με το Δήμο Λεβιδίου.

Με την ευκαιρία, θέλουμε να συγχαρούμε και πάλι την επιτροπή των συναδέλφων εκείνων, που είχαν την πρωτοβουλία και την όλη οργάνωση της εκδήλωσης. Οι άλλες προγραμματισμένες ήδη επιστημονικές εκδηλώσεις είναι: Το διεθνές συνέδριο της IUPAC «Coordination Chemistry» (Σεπτέμβρη 1986, Αθήνα), του οποίου οι οργανωτικές ετοιμασίες, όπως αναφέρθηκε, ολοκληρώνονται. Το διεθνές συμπόσιο με θέμα «Kinetics in Analytical Chemistry» (9-12 Σεπτ. '86, Γιάννενα), του οποίου την οργανωτική κάλυψη έχει αναλάβει ο τομέας Αναλυτ. Χημείας του Χημ. Τμήματος του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, υπάρχει ακόμα το 11ο Παγκόσμιο Συνέδριο Χημικών, το οποίο έχουμε αναγγείλει έγκαιρα στο ΥΠΠΟ ώστε να προβλεφθεί στον προϋπολογισμό του η σχετική (μερική) οικονομική του κάλυψη.

ΧΗΜΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

Δε στα επεκταθούμε στη συγκεκριμένη λειτουργία και τα προβλήματα που αντιμετωπίζουν οι κύριες εκδόσεις της Ένωσης Ελλήνων Χημικών - η Γεν. Έκδοση και η Επιστημονική Νέα Σειρά - δεδομένου ότι θα παρουσιασθούν αναλυτικότερα από τη Διοικούσα Επιτροπή των περιοδικών.

Θα επισημάνουμε μόνο ορισμένα νέα στοιχεία, όπως ο νέος νόμος αποστολής με μηχανογραφικό σύστημα και η αλλαγή του τυπογράφου, τα οποία πιστεύουμε ότι θα βοηθήσουν να αντιμετωπισθούν προβλήματα κόστους και καθυστέρησης. Σε συνεργασία με τη Δ.Ε. των Χημικών Χρονικών, θα συνεχισθούν οι προσπάθειες για οικονομική θήριξη των περιοδικών (επιλογή διαφημίσεων, επιχορήγηση, αύξηση συνδρομητών κλπ).

Στόχος μας είναι η Γενική Έκδοση να αποτελεί ένα «ζωντανό» περιοδικό που να διαβάζεται με ενδιαφέρον και η (επιστημονική) Νέα Σειρά μια έκδοση με διεθνή επιστημονική αναγνώριση.

ΕΣΩΤΕΡΙΚΗ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΚΑΙ ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΕΝΩΣΗΣ ΕΛΛΗΝΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ

Ουσιαστικό έργο έχουν να προσφέρουν τα επιστημονικά τμήματα και οι επιτροπές της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, είτε σαν γνωμοδοτικά όργανα του Διοικητικού Συμβουλίου, για τη διαμόρφωση θέσεων, προτάσεων κλπ. σε διάφορα θέματα, είτε για την ενημέρωση, πληροφόρηση ή προβολή θεμάτων που ενδιαφέρουν τον κλάδο. Αναλυτικότερα:

ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΠΑΙΔΕΙΑΣ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΗΣ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ: Αφού «αναβαθμίστηκε» από Επιτροπή, ασχολείται με τα βιβλία χημείας του ΕΠΛ (πρόκειται τους συγγραφείς και κριτές των βιβλίων της Β' και Γ' τάξης, καθώς και των Εργαστηριακών Ασκήσεων), με τα αναλυτικά προγράμματα του μαθήματος της Χημείας στο Λύκειο, με ζητήματα σπουδών και γενικότερης λειτουργίας στην Γ'βάθμια εκπαίδευση (ΑΕΙ-ΤΕΙ) κλπ.

Η παραπέρα δραστηριοποίηση του Τμήματος είναι αναγκαία για την αντιμετώπιση των μεγάλων θεμάτων στον τομέα αυτό.

ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΦΑΡΜΑΚΟΧΗΜΕΙΑΣ: συνεχίζει με σταθερή προσπάθεια εξειδικευμένης ενημέρωσης και επιμόρφωσης, με τη διοργάνωση σεμινα-

ρίου για την Έρευνα-Ανάπτυξη φαρμάκων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος, καθώς και του 3ου Πανελ. Συμποσίου Φαρμακοχημείας στη Θεσσαλονίκη.

ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΠΟΛΥΜΕΡΩΝ: Για ένα μεγάλο διάστημα δεν έχει παρουσιάσει συγκεκριμένη δραστηριότητα. Πιστεύουμε ότι εκτός από τις μεγάλες δυνατότητες για την αξιοποίηση των μελών του, ευκαιρία μπορεί να αποτελέσει και η «σύνδεση» του με την Ελληνική Εταιρία Πολυμερών.

ΤΟ ΤΜΗΜΑ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΧΗΜΕΙΑΣ: Επίσης δεν έχει παρουσιάσει την απαραίτητη επιστημονική δραστηριότητα, που προσφέρεται στον τομέα της Κλινικής Χημείας και που θα μπορούσε να στηριχθεί σημαντικά στη συνεργασία με την Ένωση Κλινικών Χημικών, κάτι που το Διοικητικό Συμβούλιο της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, υποστηρίζει ανεπιφύλακτα.

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΩΝ ΘΕΜΑΤΩΝ:

Εκτός από την επεξεργασία για την αναμόρφωση του Νόμου για την ειδικότητα του «φωτοχημικού» ασχολήθηκε και με ορισμένα τρέχοντα μισθολογικά και άλλα ζητήματα συναδέλφων (απασχόληση, απολύσεων κλπ).

Προβλέπεται παραπέρα δραστηριοποίηση αφ' ενός στο θέμα «Υγιεινή και ασφάλεια στους εργασιακούς χώρους», αφ' ετέρου στην επεξεργασία των χημικών, όπου εντάσσεται και η διαμόρφωση θέσεων για το επαγγελματικό δικαίωμα των τεχνολόγων χημικών πετρελαίου αποφοίτων ΚΑΤΕΕ (ΤΕΙ).

Η ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑΣ: Ασχολήθηκε με το Νόμο-Πλαίσιο για τη Βιομηχανία και το Σ Ν για την Πετρελαϊκή Πολιτική. Θα δραστηριοποιηθεί το θέμα «Υγιεινή και ασφάλεια στους εργασιακούς χώρους» στους υπό διαμόρφωση νέους κανονισμούς για τις εκρηκτικές ύλες καθώς και στην επεξεργασία θέσεων για τα επαγγελματικά δικαιώματα των τεχνολόγων χημικών πετρελαίου αποφοίτων ΚΑΤΕΕ (ΤΕΙ).

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ: Επεξεργάσθηκε τις παρατηρήσεις και προτάσεις μας στο Σ Ν για τη Περιβάλλον, ενώ παράλληλα βοήθησε το Σύνδεσμο Χημικών Ν. Σερρών στη διοργάνωση εκδήλωσης με θέμα την προστασία του Περιβάλλοντος.

Η ΤΕ-36: Λειτουργεί στα πλαίσια της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, με κύριο έργο τη συγγραφή και έκδοση των βιβλίων ονοματολογίας Ανόργανης, Οργανικής, Αναλυτικής Χημείας και Φυσικοχημείας, εναρμονισμένων με την ονοματολογία της. Ολοκληρώθηκε σχεδόν το βιβλίο της Ανόργανης, προχωρεί της Οργανικής, ενώ ακόμα δεν έχουν ξεκινήσει ουσιαστικά οι εργασίες για την Αναλυτική και τη Φυσικοχημεία.

ΟΙ ΚΛΑΔΙΚΟΙ ΣΥΛΛΟΓΟΙ ΧΗΜΙΚΩΝ: (Πανελλήνιος Σύλλογος Χημικών Βιομηχανίας, Σύνδεσμος Χημικών Δημ. Υπαλλήλων, Σύλ. Τεχνικών ΤΧΚ, Ένωση Κλινικών Χημικών).

Δε χρειάζεται να τονίσουμε ότι όπως και στο παρελθόν, το Διοικητικό Συμβούλιο θα συνεργάζεται στενά με τους κλαδικούς και συλλόγους, στα συγκεκριμένα ζητήματα που αφορούν τον κάθε χώρο.

ΤΟΠΙΚΟΙ ΣΥΛΛΟΓΟΙ ΧΗΜΙΚΩΝ: Λειτουργούν σ' όλη τη χώρα 12 Τοπικοί Σύλλογοι ή Σύνδεσμοι Χημικών. Το Διοικητικό Συμβούλιο έχει προγραμματίσει επισκέψεις, για επιτόπια ενημέρωση αφ' ενός πάνω στα τοπικά προβλήματα των συναδέλφων, αφ' ετέρου στις γενικότερες απόψεις τους στην πορεία του κλάδου.

Πολλές από τις επισκέψεις που ήταν να γίνουν τον περασμένο χρόνο αναβλήθηκαν, για να προγραμματισθούν καλύτερα. Το Διοικητικό Συμβούλιο καθιέρωσε άμεσα τη σύνταξη και αποστολή στους Τοπικούς Συλλόγους ειδικού ενημερωτικού φυλλάδιου, με σκοπό την ενημέρωσή τους στα σοβαρότερα ζητήματα που απασχολούν την Ένωση Ελλήνων Χημικών.

ΝΕΟ ΘΕΣΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ (ΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΟ) ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΑ ΤΗΣ: Επισημάνθηκε στην αρμόδια Υφυπουργό ΥΒΕΤ η καθυστέρηση προώθησής του. Μας έγινε γνωστό ότι βρίσκεται στο Νομικό της σύμβουλο για ορισμένες τελικές διευκρινήσεις (ιδιαίτερα στην περιγραφή των επαγγελματικών αρμοδιοτήτων και στα πειθαρχικά παραπτώματα και ποινές).

Στόχος μας είναι τουλάχιστον να κατατεθεί στη Βουλή στο α' εξάμηνο του 1986. Στην προσπάθειά μας αυτή εκτιμούμε σαν απόλυτα αναγκαία τη στενή συνεργασία με το νομικό της Ένωσης Ελλήνων Χημικών κ. Β. Τσεκούρα. Η συνεργασία μας με το νέο Ν. Σ. άρχισε από 1-12-1985 μετά την αντικειμενική αδυναμία του προηγούμενου νομικού συμβούλου να απασχοληθεί περισσότερο χρόνο.

Θέλουμε πάντως να ευχαριστήσουμε και πάλι τον προηγούμενο νομικό σύμβουλο, κ. Φώτη Κουβέλη για την πολυετή και εποικοδομητική συνεργασία μας. Άμεσα συνδεδεμένο με το Καταστατικό είναι το Οικονομικό πρόβλημα της Ένωσης Ελλήνων Χημικών. Στο νέο Καταστατικό, προβλέπεται ετήσια επιχορήγηση απ' τον τακτικό προϋπολογισμό, για την κάλυψη μέρους των λειτουργικών δαπανών.

Οι μέχρι τώρα έκτακτες κρατικές επιχορηγήσεις είχαν περισσότερο συμβολικό χαρακτήρα, παρά ουσιαστική ρύθμιση ή ένδειξη ενδιαφέροντος απ' την κυβέρνηση για στήριξη ενός Ν.Π.Δ.Δ. - του μόνου ίσως χωρίς κρατική επιχορήγηση. Οι προσπάθειές μας θα συνεχισθούν και πάλι στην κατεύθυνση αναζήτησης έκτακτης δόσης κύρια από το Κράτος - προσπάθειες, που θα απαιτήσουν επιμονή, αφού είναι γνωστή η απόφαση της κυβέρνησης για περιστολή των δημοσίων δαπανών.

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΓΡΑΦΕΙΩΝ: Στην προσπάθειά μας για αποτελεσματικότερη λειτουργία των γραφείων και εξυπηρέτηση των μελών της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, προγραμματίζουμε τη μελέτη χρησιμοποίησης μηχανογραφικού συστήματος, καθώς και αγοράς του απαραίτητου εξοπλισμού με κονδύλια που εξασφαλίστηκαν με προσωπικές ενέργειες του Προέδρου της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, χωρίς επιβάρυνση του προϋπολογισμού.

Στα πλαίσια αυτά, εντάσσεται το ενδιαφέρον μας για συνεχή επιμόρφωση του προσωπικού (εκμάθηση ξένων γλωσσών, ειδικά σεμινάρια κλπ), η εφαρμογή οργανογράμματος (με διαχωρισμό αρμοδιοτήτων, καθηκόντων κλπ) μετά την άμεση σχεδόν τακτοποίηση της μονιμοποίησής του, που έγινε με σχετική απόφαση του Διοικητικού Συμβουλίου.

Συνάδελφοι και συναδέλφισσες,

Η Ένωση Ελλήνων Χημικών, είναι από το καταστατικό της σύμβουλος της πολιτείας. Προσπάθειά μας είναι να ανταποκριθούμε στο ρόλο μας αυτό με συνέπεια και ευθύνη. Διαπιστώνουμε βέβαια ότι πολλές είναι οι περιπτώσεις που οι απόψεις μας δε γίνονται αποδεκτές. Γι' αυτό και έχει ασκηθεί έντονη κριτική για την εφαρμογή μιας πολιτικής που θα διασφαλίζει ουσιαστικότερα τα συμφέροντα της εθνικής οικονομίας και του ελληνικού λαού.

Παράλληλα όμως, πρέπει να αναφέρουμε τη διαπίστωση ότι τα περιορισμένα οικονομικά της Ένωσης και η μικρή συμμετοχή των συναδέλφων μας αποστερούν από τη δυνατότητα δημιουργίας ισχυρών μηχανισμών παραγωγής εξειδικευμένων

θέσεων, αλλά και από την ύπαρξη δυνατής φωνής και άσκησης αποτελεσματικής πίεσης για τη λύση των οξυμένων προβλημάτων του κλάδου.

Στόχος μας όμως είναι να κρατήσουμε την Ένωση Ελλήνων Χημικών ένα ζωντανό οργανισμό, με θέσεις και απόψεις στα συγκεκριμένα προβλήματα του κλάδου (επιστημονικά και επαγγελματικά), αλλά και στα γενικότερα κοινωνικά, που σαν επιστήμονες και πολίτες αυτού του τόπου μας αγγίζουν, μας συγκινούν.

Να παραμένει η Ένωση Ελλήνων Χημικών πόλος συσπείρωσης όσο το δυνατό περισσότερων συναδέλφων, μιας συσπείρωσης στη βάση των ιδιαίτερων αλλά και γενικότερων προβλημάτων είτε μιας συγκεκριμένης ομάδας, είτε του συνόλου των συναδέλφων.

Απόλυτα αναγκαία γι' αυτό, η συμμετοχή και ανταπόκριση των συναδέλφων. Η συνεχής, συντονισμένη, αγωνιστική προσπάθεια θα φέρει τον κλάδο εκεί που του αρμόζει: Ουσιαστικό παράγοντα δημοκρατικής κοινωνικοοικονομικής πρόδου των Ελλήνων Χημικών και του λαού γενικότερα.

Πρόεδρος: Αυτή είναι Έκθεση των Χημικών Χρονικών. Το λόγο έχει η συναδέλφισσα Πρόεδρος.

Πρόεδρος των Χημικών Χρονικών: Συνάδελφοι και συναδέλφισσες.

Αρχίζουμε από τον Απολογισμό των Χημικών Χρονικών, Γενική Έκδοση. Η νεοεκλεγείσα Επιτροπή των Χημικών Χρονικών ανέλαβε τα καθήκοντά της το Μάιο του 1985.

Μέχρι τότε είχε κυκλοφορήσει μόνο το τεύχος του Ιανουαρίου για λόγους ανεξαρτησίας από τη θέληση της παλιάς Επιτροπής. Για να καλύψει η νέα επιτροπή την καθυστέρηση, αναγκάστηκε να προγραμματίσει την έκδοση τεσσάρων διπλών τευχών. Η κανονική μηνιαία έκδοση, προγραμματίστηκε για τον Οκτώβρη.

Δυστυχώς όμως, συνεχιζόταν η καθυστέρηση από το τυπογραφείο της έκδοσης των περιοδικών, (ορισμένες φορές χρειάστηκε περισσότερο από δυο μήνες, και μαζί συνεχιζόταν και η πληθώρα των λαθών με τα οποία τυπωνόταν το περιοδικό, ενώ είχαν γίνει διορθώσεις από τους συγγραφείς και την Επιτροπή).

Γι' αυτούς τους λόγους, διακόπηκε η συνεργασία με το συγκεκριμένο τυπογραφείο, και έγινε ανάθεση έργου σε άλλο.

Τα δύο τελευταία τεύχη, Δεκεμβρίου, Ιανουαρίου-Φεβρουαρίου, που έγιναν με την ανάθεση έργου και που θα τους ρίξτε μια ματιά, ανταποκρίνονται σε ένα βαθμό στους στόχους μας και δείχνουμε την τάση για αναμόρφωση του περιοδικού. Ελπίζουμε και εσείς να έχετε την ίδια γνώμη.

Για να αποφύγουμε την επί πλέον καθυστέρηση παραλαβής του περιοδικού από τα μέλη της Ένωσης, καθιερώσαμε από το τεύχος Αυγούστου-Σεπτεμβρίου το μηχανογραφικό σύστημα, για τη διαδικασία αποστολής του.

Για να θεωρηθεί ότι η Επιτροπή πέτυχε στην αποστολή της, χρειάζεται να γίνει το περιοδικό η ζωντανή φωνή του χημικού, ο πόλος συσπείρωσης και επικοινωνίας του κλάδου, και ο φορέας της σύγχρονης γνώσης που θα συμβάλλουν στην καλύτερη της θέσης του χημικού στην κοινωνία, επαγγελματικά και επιστημονικά.

Από την πλευρά μας, πέρα από το ότι θα φροντίσουμε να φτάνει έγκαιρα, οποιαδήποτε είδηση έχει σχέση με τη ζωή και τη δράση της ΕΕΧ, ήδη συζητάμε μια γενικότερη αναμόρφωση της ύλης

του περιοδικού, έτσι ώστε αρχικά, σε ορισμένα τεύχη να γίνουν «αφιέρωματα» σε θέματα και τομείς που θα ενδιαφέρουν μεγάλη μερίδα συναδέλφων. Αρχή γίνεται από τα πολυμερή, και ένα τέτοιο τεύχος έχουμε προγραμματίσει για τον Ιούνιο.

Από μέρους του κλάδου, ζητάμε και χρειαζόμαστε μεγαλύτερη συμμετοχή συναδέλφων, που θα μεταφέρουν τον παλμό τους, τις ανησυχίες τους, τα προβλήματά τους, τις γνώσεις τους, στις στήλες του περιοδικού, σαν ελεύθερη γνώμη, σχόλιο, διάλογο, σύγχρονη έρευνα, επιστημονική ενημέρωση, και ό,τι άλλο μπορεί να ενδιαφέρει το χημικό.

Τώρα, τα Χημικά Χρονικά, Νέα Σειρά.

Στην έκδοση αυτού του περιοδικού, υπάρχει προς το παρόν μόνο, μικρή χρονολογική καθυστέρηση. Είναι σελοδοποιημένο το τεύχος του Δεκεμβρίου και δεν τυπώνεται, γιατί πρέπει να ετοιμασθεί το ευρετήριο. Για τη μεγαλύτερη διεθνή προβολή του περιοδικού, προγραμματίστηκε σε κάθε χρόνο από το 1985, να υπάρχει ευρετήριο με τα ονόματα των συγγραφέων και τις λέξεις κλειδιά. Στο τελευταίο τεύχος του 1984, δημοσιεύθηκε συνοπτικό ευρετήριο τριών χρόνων, 1982-1984.

Επειδή από το τυπογραφείο γίνονται επανειλημμένες διορθώσεις, που απαιτούν μεγάλο χρονικό διάστημα, έχει δοθεί σ' αυτό και η ύλη του δεύτερου τευχούς του 1986. Η ύλη του πρώτου τευχούς, δηλαδή Μαρτίου, έχει σταλεί στους συγγραφείς των επαρχιών και του εξωτερικού, για πρώτη διόρθωση, από τα τέλη Ιανουαρίου. Με συγχωρείτε για τις λεπτομέρειες αυτές, αλλά παίζουμε βασικό ρόλο στο χρώμα μας, για την κανονική έκδοση ενός περιοδικού.

Το περιοδικό αυτό, αποτελεί μια έκδοση με επιστημονική αναγνώριση, Διεθνώς. Στέλνεται σε διακόσιες πενήντα βιβλιοθήκες και πανεπιστήμια σε όλο τον κόσμο, και από το τρίτο τεύχος του 1985, αναγράφεται στο περιοδικό ο αριθμός του από το Διεθνή κατάλογο περιοδικών.

Οργανισμοί και βιβλιοθήκες του εξωτερικού γράφονται συνδρομητές στο περιοδικό, και γίνονται προσπάθειες να αυξηθεί ο αριθμός των συνδρομητών στη χώρα μας.

Το περιοδικό αυτό, είναι προσφορά της Ένωσης, αφού δεν καλύπτεται το οικονομικό του κόστος. Το οικονομικό πρόβλημα μας απασχολεί ιδιαίτερα, για να καλυφθούν κατά το δυνατό περισσότερα έξοδα της έκδοσής του. Έχει συζητηθεί με λεπτομέρειες και είναι φανερό ότι είναι δυνατό να έχουμε πολύ περισσότερες εισπράξεις.

Τέλος, εκείνο που έχει σημασία, είναι ότι το ενδιαφέρον για το περιοδικό, έχει αυξηθεί. Στέλνονται εργασίες για δημοσίευση και η διαδικασία κρίσης, έχει επιταχυνθεί αρκετά, έτσι ώστε να μην έχουμε παλιές εργασίες αδημοσιεύτες. Ευχαριστώ.

Πρόεδρος: Ο Ταμίας της Ένωσης για τον Οικονομικό Απολογισμό.

Ταμίας της Ε.Ε.Χ.: Ο Απολογισμός που πιθανότατα έχετε μπροστά σας, έχει διανεμηθεί στην είσοδο μπαίνοντας. Θα αναφέρουμε την κατάσταση στην οποία βρισκόμαστε, γιατί είναι αρκετά σημαντικό αυτό για να ξέρομε δηλαδή, όλα αυτά τα ωραία, οι προγραμματισμοί δράσης κλπ., και χωρίς οικονομική στήριξη μπαίνουν στο περιθώριο. Λοιπόν:

ΑΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΧΗΜΙΚΩΝ ΧΡΟΝΙΚΩΝ ΕΤΟΥΣ 1985

ΕΣΟΔΑ	ΠΡΟΫΠΟΛ/ΝΤΑ ΠΡΑΓΜ/ΝΤΑ		ΔΑΠΑΝΕΣ	ΠΡΟΫΠΟΛ/ΝΤΑ ΠΡΑΓΜ/ΝΤΑ	
	ΔΡΑΧΜΑΙ	ΔΡΑΧΜΑΙ		ΔΡΑΧΜΑΙ	ΔΡΑΧΜΑΙ
Εσοδα από πωλήσεις τευχών	X.X. Γεν. Εκδόσης	5.000	Δαπάνη εκτύπωσης	X.X. Γεν. Εκδόσης	2.250.000
Εσοδα από διαφημίσεις	X.X. » »	1.900.000	Δαπάνη διανομής	X.X. » »	180.000
Εσοδα από συνδρομές	X.X. » »	170.000	Δαπάνη Ταχυδρ. τελών	X.X. » »	150.000
Εσοδα από πωλήσεις τευχών	X.X. Νέας σειράς	5.000	Ποσοστά διαφημίσεων	X.X. » »	150.000
Εσοδα από συνδρομές	X.X. » »	300.000	Δαπάνες διάφορες	X.X. » »	85.000
Εσοδα από Ανάτυπα	X.X. » »	120.000	Δαπάνη εκτύπωσης	X.X. Νέας Σειράς	600.000
Ενίσχυση από την Ε.Ε.Χ.		1.000.000	Δαπάνη διανομής	X.X. » »	25.000
			Δαπάνη ταχυδρ. τελών	X.X. » »	50.000
			Δαπάνες διάφορες	X.X. » »	10.000
ΣΥΝΟΛΟ		3.500.000	ΣΥΝΟΛΟ		3.500.000
		3.567.109			3.567.109

ΑΠΟΛΟΓΙΣΜΟΣ ΧΗΜΙΚΩΝ ΧΡΟΝΙΚΩΝ ΕΤΟΥΣ 1986

ΕΣΟΔΑ	ΔΡΑΧΜΑΙ	ΔΑΠΑΝΕΣ	ΔΡΑΧΜΑΙ
Εσοδα από πωλήσεις τευχών	X.X. Γεν. Εκδόσης	Δαπάνη εκτύπωσης	X.X. Γεν. Εκδόσης
Εσοδα από διαφημίσεις	X.X. » »	Δαπάνη διανομής	X.X. » »
Εσοδα από συνδρομές	X.X. » »	Δαπάνη Ταχυδρ. τελών	X.X. » »
Εσοδα από πωλήσεις τευχών	X.X. Νέας σειράς	Ποσοστά διαφημίσεων	X.X. » »
Εσοδα από συνδρομές	X.X. » »	Δαπάνες διάφορες	X.X. » »
Εσοδα από Ανάτυπα	X.X. » »	Δαπάνη εκτύπωσης	X.X. Νέας Σειράς
Ενίσχυση από την Ε.Ε.Χ.		Δαπάνη διανομής	X.X. » »
		Δαπάνη ταχυδρ. τελών	X.X. » »
		Δαπάνες διάφορες	X.X. » »
ΣΥΝΟΛΟ	4.330.000	ΣΥΝΟΛΟ	4.330.000

Πρόεδρος: Ακολουθεί η Έκθεση της Εξελεγκτικής Επιτροπής.

Εκ μέρους της Εξελεγκτικής Επιτροπής: Εξελεγκτικής Επιτροπής Ελλήνων Χημικών και περιοδικού Χημικών Χρονικών για το 1985. Α. Διαχείριση Ένωσης Ελλήνων Χημικών. Οι υπογράφωντες, Σαλθαντόρ Βακόλας, Ιερόθεος Δρίτσας, και Ιωάννης Γερούλανος της Εξελεγκτικής Επιτροπής της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, εκλεγέντες στις αρχεραίες της 5ης Μαΐου 1985, συνήλθαν στα γραφεία της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, σε αλληπάλληλες συνεδριάσεις και ενεργήσαμε με έργα προς τη διαχείριση Εσόδων και Εξόδων, της περιόδου από 1-1-85 μέχρι 31-12-85.

Ομιλία Νίκου Παπαδάκη στη Γ.Σ. της ΕΕΧ

Κυρίες και Κύριοι Συνάδελφοι.

Θα αναφερθώ με λίγα λόγια στις δραστηριότητες και την πορεία της Ένωσης Ελλήνων Χημικών και φυσικά στη δράση των χημικών της Βόρειας Ελλάδας.

Αυτή την εποχή γίνεται πολύ συζήτηση για ανάπτυξη. Σαν κλάδος Τεχνικών έχουμε σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση των αναπτυξιακών επιλογών.

Για ποια όμως ανάπτυξη μιλάμε; Θα ξεκινήσω με ένα παράδειγμα. Αυτές τις μέρες έκλεισε η Ε-

ΘΥΛ στη Θεσσαλονίκη. Πέρα από τη συγκεκριμένη ρυπογόνα για την περιοχή και κερδοφόρα για αυτήν παρουσία της, οι υποχρεώσεις της είναι: Να αποζημιώσει το προσωπικό και να κάνει το εργοστάσιο χωράφι.

Γύρω από μια σειρά τέτοιες δραστηριότητες, αναπτύχθηκαν συμπληρωματικά Ελληνικές επενδύσεις, οι οποίες φυσικά δεν είναι σε θέση σήμερα, στα πλαίσια της Διεθνούς οικονομικής κρίσης, να βοηθήσουν να ξεπεράσουμε τη δική μας κρίση στην οικονομία.

Αυτός ο τρόπος ένταξης της χώρας μας στον Παγκόσμιο καταμερισμό εργασίας έχει μια ιστορία πολλών χρόνων και θέλει μεγάλη προσπάθεια για να επανατοποθετηθεί. Αυτή η ανάπτυξη της υπανάπτυξης, εκφράζεται στην Παιδεία, στην παραγωγή και στον τρόπο οργάνωσης των εργαζομένων. Ο Συντεχνιασμός είναι ένα από τα φαινόμενα αυτής της υπανάπτυξης.

Η Συντεχνιακή διάσταση έχει αναζωογονηθεί έντονα τελευταία, θα πρέπει νομίζω να μας προβληματίσει χωρίς όμως να επικεντρωνόμαστε σ' αυτήν.

Νομίζω ότι θα πρέπει να αρχίσουμε να συζητάμε για στελέχη βιομηχανία, για στελέχη στον τομέα του περιβάλλοντος, για μια δομή διαφορετική του Πανεπιστημίου, που δε θα δίνει την δυνατότητα στο κάθε εργαστήριο, στον κάθε τομέα να φτιάξει το μεταπτυχιακό του... αλλά αυτές οι με-

ταπτυχιακές σχολές, να αποτελέσουν πραγματικά σημεία αξιοποίησης του πτυχίου του χημικού, του μηχανικού, του βιολόγου και δεν ξέρω ποιου άλλου, με κάποιες κατευθύνσεις τέτοιες που να οδηγήσουν στη δημιουργία στελεχών, που θα βοηθήσουν να φύγουμε από την ανάπτυξη της υπανάπτυξης και να αρχίσουμε να μιλάμε ορθολογιστικά, για αυτοδύναμη οικονομική ανάπτυξη.

Αυτό νομίζω ότι είναι ένα σημείο το οποίο θα δώσει και τη σωστή διάσταση, του ποιος είναι ο ρόλος μας σαν κλάδου και τι κάνουμε. Γιατί υπάρχει μια αναζήτηση. Η Δημόσια Διοίκηση είναι αντιτοιοχισμένη με τα Υπουργεία, των Νομικών, των Τεχνικών, των Μηχανικών, των Αρχιτεκτόνων και πραγματικά μέσα σ' αυτή την κατάσταση γίνονται σημαντικά λάθη σε βάρος της ανάπτυξης ης χώρας μας.

Αυτό θα μπορούσε κανείς να το διαπιστώσει αν δει πώς συντάσσει σε μια περίπτωση και τι αντίληψη έχει για τη βιομηχανία ο Αρχιτέκτονας, που έχει φυσικά το ρόλο του, αλλά που δεν μπορεί να είναι ο μοναδικός συντάκτης για μια χωροθέτηση βιομηχανίας, για ένα βιοτεχνικό πάρκο, χωρίς τη δική μας ή και των άλλων καθοριστική παρέμβαση.

Αναφέρεται στον Απολογισμό, ότι υπήρξαν κάποιες δραστηριότητες στην κατεύθυνση του περιβάλλοντος και θέλω να σημειώσω, ότι σαν Ένωση Ελλήνων Χημικών, έτσι λειτουργούμε στη

ΑΝΑΛΥΣΗ
ΚΩΔΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΕΣΟΔΩΝ ΤΟΥ ΑΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ Ε.Ε.Χ. ΕΤΟΥΣΣ 1985

ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Ι
Α' ΤΑΚΤΙΚΑ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΩΔΙΚΑ				ΚΑΤΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΠΡΟΫΠΟΛΟ/ΝΤΑ	ΠΡΑΓΜ/ΝΤΑ
3000	3500	3510	3511	Εσοδα από την επιχειρηματική δραστηριότητα του Ν.Π.Δ.Δ.	150.000	374.933
				Πρόσοδοι του Ν.Π.Δ.Δ. από Κεφάλαια, κινητές αξίες και λοιπές περιπτώσεις		
5000	5200	5210	5211	Τόκοι Κεφαλαίων	5.000	3.200
				Τόκοι από Καταθέσεις σε Τράπεζες		
				Πρόσοδοι από κινητές αξίες		
				Τοκομερίδια		
				Λοιπά έσοδα		
				Έσοδα υπέρ Δημοσίου και τρίτων		
				Έσοδα υπέρ Μετοχικών Ταμείων Υπαλλήλων		
				Έσοδα υπέρ Μ.Τ.Π.Υ.		
				Έσοδα υπέρ Ταμείων Πρόνοιας Υπαλλήλων		
				Έσοδα υπέρ Τ.Π.Δ.Υ.		
				Έσοδα υπέρ ΙΚΑ, ΤΣΑΥ, ΤΣΜΕΔΕ κ.λ.π.		
				Έσοδα υπέρ Ι.Κ.Α.		
				Έσοδα υπέρ λοιπών Ασφαλιστικών Ταμείων και Οργανισμών		
				Έσοδα υπέρ Ταμείων Αρωγής Υπαλλήλων		
5600	5680	5681	5681	Έσοδα υπέρ Τ.Α.Υ.Ο.Υ.	260.000	132.813
				Έσοδα υπέρ του Δημοσίου, αποκεντρωμένων Δημ. Υπηρεσιών, λοιπών ΝΠΔΔ, Ειδικών λ.σμών, Οργανισμών & φυσικών προσώπων		
				Έσοδα υπέρ του Δημοσίου		
				Έσοδα από λοιπές περιπτώσεις		
				Διάφορα έσοδα		
				Έσοδα από συνδρομές μελών		
				α) Έσοδα από συνδρομές μελών για το 1985		
				β) Έσοδα από συνδρομές μελών προηγούμενων ετών		
				Έσοδα από εγγραφές νέων μελών		
				Σε μεταφορά		
				10.905.000	10.702.300	

Β' ΕΚΤΑΚΤΑ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΩΔΙΚΑ				ΚΑΤΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΠΡΟΫΠΟΛΟ/ΝΤΑ	ΠΡΑΓΜ/ΝΤΑ
6000	6600	6640	6641	Από μεταφορά	10.905.500	10.702.300
				Εκτακτά Έσοδα		
				Λοιπά έσοδα		
				Έσοδα από δωρεές, κληρονομίες, κληροδοσίες		
				Έσοδα από δωρεές, κληρονομίες, κληροδοσίες		
				Έσοδα από λοιπές περιπτώσεις		
				Διάφορα Έσοδα		
α) Έσοδα από τα περιοδικά						
β) Έσοδα από λοιπές εκδόσεις						
γ) Έσοδα από συμμετοχές σε Σεμινάρια και Συνέδρια						
δ) Έσοδα από διάφορες λοιπές αιτίες						
9000	9300	9360	9361	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ IV	3.000.000	837.750
				Έσοδα από επιχορηγήσεις κ.λ.π. για επενδύσεις		
				Επιχορηγήσεις από τον Προϋπολογισμό Δημοσίων επενδύσεων για επενδύσεις		
				Επιχορηγήσεις για μελέτες, έρευνες και επιπραματικές εργασίες		
				Επιχορηγήσεις για επιστημονικές μελέτες και έρευνες		
9490	9499	9499	Επιχορηγήσεις για λοιπούς σκοπούς	6.000.000	600.000	
Επιχορηγήσεις για λοιπές δαπάνες						
			ΣΥΝΟΛΟ	25.205.000	17.173.798	

ΑΝΑΛΥΣΗ
ΚΩΔΙΚΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΕΞΟΔΩΝ ΤΟΥ ΑΠΟΛΟΓΙΣΜΟΥ Ε.Ε.Χ. ΕΤΟΥΣ 1985
ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ Ι
Α' ΤΑΚΤΙΚΑ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΩΔΙΚΑ			ΚΑΤΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΠΡΟΫΠΟΛΟ/ΝΤΑ	ΠΡΑΓΜ/ΝΤΑ
0000	0100		Πληρωμές για υπηρεσίες		
	0200		Αμοιβές υπαλλήλων υπηρετών και εργατών		
		0210	Βασικός Μισθός		
		0219	Βασικός μισθός λοιπών υπαλλήλων, υπηρετών και εργατών	7.300.000	6.304.978
		0260	Πρόσθετες παροχές υπαλλήλων υπηρετών και εργατών		
		0269	Λοιπές πρόσθετες παροχές	200.000	
	0400		Αμοιβές όσων εκτελούν ειδικές υπηρεσίες		
		0410	Με την ιδιότητα των ελευθέρων επαγγελματιών		
		0411	Αμοιβές νομικών που εκτελούν ειδικές υπηρεσίες με την ιδιότητα του ελεύθερου επαγγελματία	200.000	101.120
		0419	Αμοιβές λοιπών που εκτελούν ειδικές υπηρεσίες με την ιδιότητα Ελευθέρων Επαγγελματιών	200.000	80.000
	0500		Συμμετοχή του ΝΠΔΔ στην κοινωνική πρόνοια, ασφάλιση, εκπαίδευση και υγεία των υπαλλήλων		
		0520	Εργοδοτικές εισφορές για την κοινωνική Ασφάλιση		
		0521	Εισφορές στο ΙΚΑ	300.000	681.180
	0700		Πληρωμές για μετακίνηση υπαλλήλων ή μη		
		0710	Οδοιπορικά έξοδα για μετακίνηση υπαλλήλων στην ημεδαπή		
		0711	Οδοιπορικά έξοδα μετακίνησης για εκτέλεση υπηρεσίας στην ημεδαπή υπαλλήλων	50.000	33.000
		0770	Πληρωμές για μετακίνηση στην ημεδαπή προσώπων που δεν έχουν την υπαλληλική ιδιότητα		
		0771	Οδοιπορικά έξοδα μετακίνησης για εκτέλεση υπηρεσίας στην ημεδαπή προσώπων που δεν έχουν την υπαλληλική ιδιότητα	50.000	3.500
		0779	Λοιπές πληρωμές για μετακίνηση προσώπων που δεν έχουν την υπαλληλική ιδιότητα	50.000	
		0780	Πληρωμές γι' αποστολή ή μετακίνηση στην αλλοδαπή προσώπων που δεν έχουν την υπαλληλική ιδιότητα		
		0781	Οδοιπορικά έξοδα γι' αποστολή στην αλλοδαπή ή μετάκληση απ' την αλλοδαπή προσώπων, που δεν έχουν την υπαλληλική ιδιότητα	300.000	97.520
		0789	Λοιπές πληρωμές για μετακίνηση προσώπων, που δεν έχουν την υπαλληλική ιδιότητα	200.000	54.967
	0800		Πληρωμές για μη προσωπικές υπηρεσίες		
		0810	Μισθώματα		
		0813	Μισθώματα κτιρίων και έξοδα κοινοχρήστων	400.000	386.316
			Σε μεταφορά	9.200.000	7.742.891

Θεσσαλονίκη, συνδιοργανώσαμε με τους Δήμους και άλλους φορείς ένα Συνέδριο για το περιβάλλον και την ποιότητα ζωής στη Θεσσαλονίκη, όπου είχαμε την ευκαιρία να εκθέσουμε τις δικές μας απόψεις ότι το περιβάλλον και η ανάπτυξη είναι πράγματα συνδεδεμένα, που μπορούν και πρέπει να λειτουργούν παράλληλα.

Επίσης, έχουμε πάρει υπό την ευθύνη μας την έκδοση ενός εντύπου που γίνεται μεταξύ των συναδέλφων του Γενικού Χημείου του Κράτους, προσπαθούμε να μεταξελιχθεί σε ένα έντυπο των δραστηριοτήτων του Συνδέσμου Χημικών, απλοποιημένο και σε σχέση με την εμφάνιση και σε σχέση με το κόστος, γιατί είναι πολύ σημαντικό το πρόβλημα της ενημέρωσης.

Έχει αναπτυχθεί μια δραστηριότητα στη Θεσσαλονίκη για τη δημιουργία ενός Επιμελητηρίου θετικών Επιστημών. Προσωπικά, γιατί ούτε το Συμβούλιο στη Θεσσαλονίκη έχει ασχοληθεί, είναι μια διαδικασία στην οποία διαφωνώ γιατί εντάσσεται σε μια λογική συντεχνιών, σαν αυτή που είπα στην αρχή.

Λογική δηλαδή, ότι οι κλάδοι συντάσσονται και αποδέχονται και αγωνίζονται για μικρά ωφελήματα σήμερα σ' αυτή την ανάπτυξη της υπανάπτυξης, τόσο στην παραγωγή, όσο και στους θεσμούς. Γι' αυτό πιστεύω, ότι θα πρέπει να βγει από το Συμβούλιο μια τεκμηριωμένη απόφαση, σε ότι αφορά τη δική μας άποψη και εκτίμηση για

το Εργασιακό Συνδικαλιστικό Κίνημα. Για το ρόλο που έχει ο κάθε επιστημονικός φορέας.

Έχει διπλή ιδιότητα κάθε χημικός, σαν εργαζόμενος επιστήμονας, στην εκπαίδευση ή στο εργοστάσιο, ή στον Δημόσιο τομέα και στην Ένωση Ελλήνων Χημικών, αυτό ισχύει και για τους άλλους κλάδους και δεν έχει νόημα να μεγενθύνονται επιστημονικοί σύλλογοι, οι οποίοι να ανεβάζουν την διαπραγματευτική τους δυνατότητα για διαίωνηση της συντεχνιακής αντίληψης.

Κλείνοντας, θέλω να πω ότι το πρόβλημα του ΤΕΑΧ, είναι πάρα πολύ ουσιαστικό. Θα πρέπει δηλαδή, να αποκτήσει μια προτεραιότητα και να γίνει μια σχετική καμπάνια.

Είναι πολύ απλό το γεγονός ότι με το Πανεπιστημιακό μισθολόγιο για παράδειγμα, οι χθεσίοι, δεκαεπτά και δεκαοκτώ χιλιάδων βασικοί μισθοί, γίνανε εξήντα, εβδομήντα, ογδόντα χωρίς ουσιαστική στις καταβαλλόμενες αποδοχές.

Και ξαφνικά βρέθηκε ο άλλος από τις κρατήσεις στις είκοσι χιλιάδες, να του κρατάνε στις ογδόντα χιλιάδες. Μια σειρά από τέτοια προβλήματα πρέπει να αντιμετωπίζονται, για να μπορούμε πραγματικά να δώσουμε τη διάσταση στον νέο συνάδελφο, ότι υπάρχει αυτός ο κλάδος.

Θα μπορούσε να αναφέρει κανείς πολλά, θα πρέπει να σεβαστώ οπωσδήποτε και τον χρόνο και έτσι σας ευχαριστώ που με ακούσατε.

Πρόεδρος: Συνάδελφοι, πριν δώσω το λόγο στο

συνάδελφο Παπαδάκη, που είναι πρόεδρος Χημικών Βορείου Ελλάδος και έχει λόγους να αναχωρήσει και γι' αυτό θα του δώσουμε πρώτα, σας θυμίζω το εξής. Μετά το τέλος της ομιλίας του συναδέλφου, θα κλείσει και ο κατάλογος ομιλητών, για να ξέρουμε τι κάνουμε. Παρακαλώ λοιπόν, όσοι θέλετε να γραφτείτε, να γραφτείτε σ' αυτό το διάστημα. Συνάδελφε έχεις το λόγο.

Παπαδάκης: Κυρίες και κύριοι συνάδελφοι, θα προσπαθήσω στο χρόνο που μου δίνεται, τηλεγραφικά να αναφερθώ σε μερικά πράγματα που σχετίζονται με τις δραστηριότητες, τον Απολογισμό και την πορεία της Ένωσης Ελλήνων Χημικών, καθώς και κάποια στοιχεία ενημέρωσης για τις δικές μας δραστηριότητες, μια και θεωρώ ότι θα έπρεπε να έχουμε κάποιο πρόβλημα σταθερής επικοινωνίας, να περιέχονται στον Απολογισμό του Διοικητικού Συμβουλίου, μια και είναι γενικές δραστηριότητες των χημικών, κεντρικά και τοπικά και κλαδικά.

Αναφέρω... συζητάμε για ανάπτυξη, και μπαίνει στον Απολογισμό, τα χρόνια διαφορετικά προβλήματα της Ελληνικής οικονομίας και βιομηχανίας. Θα ξεκινήσω από ένα παράδειγμα. Αυτές τις μέρες έκλεισε η ... στη Θεσσαλονίκη. Πέρα από την συγκεκριμένη ρυπογόνα και κερδοφόρο φυσικά, παρουσία της, οι υποχρεώσεις της είναι: Να αποζημιώσει το προσωπικό και να κάνει το εργοστάσιο ...

ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΩΔΙΚΑ			Κ Α Τ Ο Ν Ο Μ Α Σ Ι Α	ΠΡΟΫΠΟΛΟ/ΝΤΑ	ΠΡΑΓΜ/ΝΤΑ
		0830	Από μεταφορά Επικοινωνίες	9.200.000	7.742.891
		0831	Ταχυδρομικά τέλη	300.000	389.647
		0832	Τηλεφωνικά, Τηλεγραφικά και τηλετυπικά τέλη εσωτερικού	300.000	581.710
		0833	Τηλεφωνικά, Τηλεγραφικά και τηλετυπικά τέλη εξωτερικού	100.000	15.621
		0840	Ύδρευση, Άρδευση, φωτισμός και καθαριότητα		
		0841	Ύδρευση	5.000	9.728
		0842	Φωτισμός και κίνηση	110.000	113.234
		0850	Δημόσιες σχέσεις .		
		0851	Διαφημίσεις και δημοσιεύσεις	30.000	
		0855	Επιδείξεις, γιορτές και λοιπά θεάματα	150.000	106.518
		0856	Φιλοξενίες και δεξιώσεις	100.000	9.315
		0857	Οργάνωση συνεδρίων, συμμετοχή σε συνέδρια	2.000.000	1.604.505
		0859	Λοιπές δαπάνες δημοσίων σχέσεων α) Γενικές συνελεύσεις β) Βοηθήματα	350.000	491.828
		0860			
		0870	Συντήρηση και επισκευή μονίμων εγκαταστάσεων		
		0863	Συντήρηση και επισκευή κτιρίων	50.000	218.552
		0879	Συντήρηση και επισκευή λοιπών μονίμων εγκαταστάσεων (περιλαμβάνονται διάφορα)	20.000	
		0880	Συντήρηση και επισκευή μηχανικού και λοιπού εξοπλισμού	40.000	31.966
		0887	Συντήρηση και επισκευή λοιπών μηχανημάτων	50.000	121.991
		0888	Συντήρηση και επισκευή επίπλων και σκευών	30.000	
		0889	Συντήρηση και επισκευή λοιπού εξοπλισμού	20.000	3.000
		0890	Λοιπές δαπάνες		
		0891	Εκτυπώσεις, εκδόσεις γενικά και βιβλιοδετήσεις α) Περιοδικά β) Λοιπές εκδόσεις γ) Εκτυπώσεις διάφορες	4.500.000	3.414.622
		0892	Ασφάλιστρα και φύλακτρα ακινήτων, μεταφορικών μέσων, μηχανικού εξοπλισμού επίπλων, χρεωγράφων, ενεχυρών κ.λ.π.	50.000	30.331
		0896	Επιδόσεις, δημοσιεύσεις, προσκλήσεις κ.λ.π.	100.000	
		0899	Λοιπές δαπάνες	100.000	123.469
0900		0910	Φόροι - τέλη - Έξοδα βεβαίωσης και εισπραξης εσόδων		
		0911	Φόροι τέλη		
		0912	Φόροι		
		0920	Τέλη	3.000	1.350
		0925	Έξοδα βεβαίωσης και εισπραξης Ποσοστά εισπρακτών γενικά		50.000
			Σε μεταφορά	17.608.000	15.451.959

Αυτές είναι οι συμφωνίες οι οποίες έχουν υπογραφεί έτσι, εντάσσεται στην συλλογιστική και στα συμφέροντα του Διεθνούς κεφαλαίου, η αξιοποίηση και οι επενδύσεις στη χώρα μας και παρά του ότι τελικά η άποψη που εκφράστηκε παρά τη ρυπογόνα δραστηριότητα, ότι να αποκτηθεί από το Ελληνικό Δημόσιο, φυσικά για αυτήν δεν συζητάει, ούτε τις πατέντες της, ούτε τον μηχανισμό πώλησης των προϊόντων τα οποία έχει.

Γύρω από μια σειρά τέτοιες δραστηριότητες, αναπτύχθηκαν συμπληρωματικά Ελληνικές προσπάθειες, οι οποίες φυσικά δεν είναι σε θέση σήμερα, στα πλαίσια της Διεθνούς οικονομικής κρίσης να βοηθήσουν να ξεπεράσουμε τους κραδασμούς οι οποίοι μεταφέρονται σε σημεία εδώ πέρα.

Αυτή η ένταξη στο Παγκόσμιο καταμερισμό εργασίας, έχει μια ιστορία πολλών χρόνων και θέλει μεγάλη προσπάθεια και έχουμε σημαντικό ρόλο, σαν ένας κλάδος τεχνικών, παρέμβασης σ' αυτό το θέμα της ανάπτυξης. Και σχετίζεται με ένα άλλο φαινόμενο. Αυτή η ανάπτυξη της υπανάπτυξης, εκφράζεται στο, στη Συντεχνιακή δομή, των κλάδων της παραγωγής, όπως είμαστε και εμείς.

Αυτή η Συντεχνιακή διάσταση η οποία έχει αναζωπυρωθεί έντονα τελευταία, θα πρέπει νομίζω να μας προβληματίζει, χωρίς όμως για να επικεντρωνόμαστε σ' αυτό.

Υπάρχει μια συζήτηση έντονη, συμμετέχουμε έμμεσα μαζί με τους άλλους φορείς, εκπροσωπούμαστε στο ΕΣΑΠ, νομίζω ότι θα πρέπει να αρχίσουμε πραγματικά να συζητάμε για στελέχη βιο-

μηχανίας, για στελέχη στον τομέα του περιβάλλοντος, για μια δομή διαφορετική του Πανεπιστημίου, που δε θα δίνει τη δυνατότητα στο κάθε εργαστήριο, στον κάθε τομέα, άντε να φτιάξουμε και το μεταπτυχιακό μας, αλλά αυτές οι μεταπτυχιακές σχολές, να αποτελέσουν πραγματικά σημεία αξιοποίησης του πτυχίου του χημικού, του μηχανικού, του βιολόγου, και δεν ξέρω ποιου άλλου, με κάποιες κατευθύνσεις τέτοιες, που να βοηθήσουν πραγματικά με στελέχη το να φύγουμε από την ανάπτυξη της υπανάπτυξης, και να αρχίσουμε να μιλάμε ορθολογιστικά, γι' αυτοδύναμη νομική ανάπτυξη.

Αυτό νομίζω ότι είναι ένα σημείο το οποίο θα δώσει και τη σωστή διάσταση, του ποιος είναι ο ρόλος μας και τι κάνουμε. Γιατί υπάρχει πραγματικά μια αναζήτηση και είμαστε ιαχρηστοί και ανίσχυροι, υπάρχει μια Δημόσια Διοίκηση, η οποία είναι αντιστοιχισμένη με τα Υπουργεία, των Νομικών, των Τεχνικών, των Μηχανικών, των Αρχιτεκτόνων και πραγματικά μέσα από αυτή γίνονται σημαντικά λάθη.

Αυτό θα μπορούσε κανείς να το δει, ρυθμιστικά, αν δε μας συντάσσει σε μια περίπτωση και τι αντίληψη έχει για τη βιομηχανία ο Αρχιτέκτονας, που έχει φυσικά το ρόλο του, αλλά που δεν μπορεί να είναι ο συντάκτης για μια φοροθέτηση βιομηχανίας, για ένα βιοτεχνικό πάρκο, χωρίς τη δική μας ή και άλλων καθοριστική παρέμβαση.

Αναφέρεται στον Απολογισμό χαρακτηριστικά, ότι υπήρξαν κάποιες δραστηριότητες στην κατεύθυνση του περιβάλλοντος. Θέλω να σημειώ-

σω, ότι σαν Ένωση Ελλήνων Χημικών, έτσι λειτουργούμε, έχουμε τις αδυναμίες του Καταστατικού, που προσπαθούμε να τις ξεπεράσουμε, συμμετέχοντας σε διάφορες δραστηριότητες στη Βόρεια Ελλάδα, Ένωση Ελλήνων Χημικών, όχι σαν σύνδεσμος χημικών Βόρειας Ελλάδας, και είναι μια παλιά πρακτική σε συνεννόηση με το Διοικητικό Συμβούλιο, συνδιοργανώσαμε με τους Δήμους, με τους άλλους φορείς ένα Συνέδριο για το περιβάλλον και την ποιότητα ζωής στη Θεσσαλονίκη, μια και η δική μας άποψη είναι ότι το περιβάλλον και η ανάπτυξη είναι πράγματα συνδεδεμένα.

Κάθε άλλο παρά αντιφατικά και θα πρέπει να αγωνιζόμαστε για να συμβαδίζουν. Επίσης, έχουμε αρχίσει, έχουμε πάρει υπό την ευθύνη μας την έκδοση ενός εντύπου που γίνεται μεταξύ των συναδέλφων του Γενικού Χημείου του Κράτους, προσπαθώντας να μεταεπιχειρήσει σε ένα έντυπο των δραστηριοτήτων του Συνδέσμου Χημικών, απλοποιημένο και σε σχέση με την εμφάνιση και σε σχέση με το κόστος, γιατί είναι πολύ σημαντικό το πρόβλημα της ενημέρωσης.

Κλείνοντας, θέλω να πω ότι δεν, ότι είμαστε, έχουμε κάποια αδυναμία να παλεύουμε τόσα πράγματα μαζί. Πιστεύω ότι το πρόβλημα του TEAX, είναι πάρα πολύ ουσιαστικό. Θα πρέπει δηλαδή να αποκτήσει μια προτεραιότητα, και να γίνει μια σχετική καμπάνια.

Με μια σειρά από ζητήματα, τα οποία θα μπουν τόσο στους παλιότερους ασφαλισμένους, όσο και στους νεότερους συναδέλφους. Είναι πολύ

ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΩΔΙΚΑ			Κ Α Τ Ο Ν Ο Μ Α Σ Ι Α	ΠΡΟΫΠΟΛΟ/ΝΤΑ	ΠΡΑΓΜ/ΝΤΑ
0000	1300	1200	Από μεταφορά	17.608.000	15.451.959
		1250	Εξοπλισμός γραφείων, εργαστηρίων κ.λ.π. (εκτός από την προμήθεια επίπλων και σκευών)		
		1259	Προμήθεια θιβλίων και εντύπων γενικά	1.200.000	541.494
		1260	Προμήθεια θιβλίων, περιοδικών, εφημεριδών και λοιπών εκδόσεων		
		1261	Προμήθεια γραφικής ύλης (και μικροαντικειμένων γραφείου γενικά)	100.000	137.518
		1290	Προμήθεια γραφικής ύλης και μικροαντικειμένων γραφείου γενικά		
		1292	Λοιπές προμήθειες εξοπλισμού γραφείων εργαστηρίων και εκμεταλεύσεων	2.000	518
		1380	Προμήθεια ηλεκτρικών λαμπτήρων		
		1381	Είδη υγιεινής καθαριότητας και ευπρεπισμού	30.000	31.849
		1700	Είδη καθαριότητας και ευπρεπισμού		
		1710	Προμήθεια ειδών καθαριότητας και ευπρεπισμού		
		1719	Προμήθεια υλικού εκτυπώσεων και θιβλιοδετήσεων	60.000	97.991
		1730	Προμήθεια υλικού εκτυπώσεων και θιβλιοδετήσεων		
		1731	Προμήθεια φωτογραφικών και φωτοτυπικών υλικών	150.000	131.586
		2500	Προμήθεια φωτογραφικού και φωτοτυπικού υλικού		
		2520	Επιχορηγήσεις και συνδρομές σε αλλοδαπούς και ημεδαπούς οργαν. Ιδ. Δικαίου		
		2529	Επιχορηγήσεις και συνδρομές σε ημεδαπούς Οργανισμούς Ιδιωτικού Δικαίου	1.000.000	1.385.450
		3300	Επιχορηγήσεις και συνδρομές σε λοιπούς ημεδαπούς Οργανισμούς Ιδ. Δικαίου		
		3310	Πληρωμές αντικριζόμενες από πραγματοποιούμενα έσοδα		
		3311	Αποδόσεις εσόδων που εισπράχθηκαν υπέρ τρίτων		
3320	Απόδοση σε μετοχικά Ταμεία Υπαλλήλων που ενεργούνται γι' αυτά	260.000			
3321	Απόδοση Μ.Τ.Π.Υ. των εισπράξεων που έγιναν γι' αυτό				
3330	Απόδοση στα Ταμεία Πρόνοιας Υπαλλήλων που ενεργούνται γι' αυτά				
3340	Απόδοση στο Τ.Π.Δ.Υ. των εισπράξεων που έγιναν γι' αυτό	260.000			
3350	Απόδοση στο Ι.Κ.Α. κ.λ.π. των εισπράξεων που έγιναν γι' αυτά				
3341	Απόδοση στο Ι.Κ.Α. των εισπράξεων που έγιναν γι' αυτό	200.000	464.460		
3359	Απόδοση στα λοιπά Ασφαλιστικά Ταμεία και Οργανισμούς που έγιναν γι' αυτά	500.000	400.000		
3360	Απόδοση στα Ταμεία Αρωγής Υπαλλήλων των κρατήσεων που έγιναν γι' αυτά				
3370	Απόδοση στα Ταμεία Αρωγής & Υγείας Οικον. Υπαλλήλων των εισπράξεων που έγιναν γι' αυτό	260.000			
3390	Απόδοση των εισπράξεων που έγιναν για λογ/σμό του Δημοσίου Αποκεντρωμένων				
3391	Δημ. υπηρεσιών, λοιπών Ν.Π. Ειδικών λογ/σμών, Οργαν. & φυσικών Προσώπων	1.000.000	1.133.662		
		Απόδοση των εισπράξεων που έγιναν για λογ/σμό του Δημοσίου			
		Σε μεταφορά	22.630.000	19.776.487	

απλό το γεγονός ότι με τον Πανεπιστημιακό θαθμό... μισθολόγιο για παράδειγμα, οι χθεσινίοι, δεκαεπτά και δεκαοκτώ χιλιάδων βασικοί μισθοί, γίνανε εξήντα, εβδομήντα, ογδόντα.

Και ξαφνικά βρέθηκε ο άλλος από τις κρατήσεις, ας πούμε στις είκοσι χιλιάδες, να του κρατάνε στις ογδόντα χιλιάδες. Μια σειρά από τέτοια μικρά προβλήματα, τα οποία είχε, σημαντικά, πρέπει να αντιμετωπίζονται, για να μπορούμε πραγματικά να δούμε τη διάσταση στο νέο συνάδελφο, ότι υπάρχει αυτός ο κλάδος.

Έχει αναπτυχθεί επίσης μια δραστηριότητα στη Θεσσαλονίκη για τη δημιουργία ενός Επιμελητηρίου Θετικών Επιστημών. Προσωπικά, γιατί ούτε το Συμβούλιο στη Θεσσαλονίκη έχει ασχοληθεί, είναι μια διαδικασία η οποία διαφωνώ, γιατί εντάσσεται σε μια λογική, σαν αυτή που είπα στην αρχή.

Λογική δηλαδή, ότι οι κλάδοι συντάσσονται και αποδέχονται και αγωνίζονται για μικρά ωφελήματα μέσα σε αυτή την ανάπτυξη της υπανάπτυξης, τόσο στην παραγωγή, όσο και στους θεσμούς. Γι' αυτό πιστεύω, ότι θα πρέπει να θγει από το Συμβούλιο μια τεκμηριωμένη απόφαση, σε ότι αφορά τη δική μας άποψη και εκτίμηση για το Εργασιακό Συνδικαλιστικό Κίνημα. Για το ρόλο που έχει ο κάθε επιστημονικός φορέας.

Για τη διπλή ιδιότητα του κάθε εργαζόμενου, στην εκπαίδευση και στην Ένωση Ελλήνων Χημικών, ή στο εργοστάσιο, ή στο Δημόσιο τομέα, αυτό ισχύει και για τους άλλους κλάδους, και δεν έχει νόημα να μεγανθύνονται όργανα τα οποία να

ανεβάζουν τη διαπραγματευτική τους δυνατότητα για συζήτηση με ποιον και να συζητάνε τι;

Είναι πραγματικά, παρ' όλο ότι έχουμε κάποιες πολυσέλιδες εισηγήσεις, δεν ξέρω αν οι συνάδελφοι οι οποίοι είχαν... ήρθαν στη χθεσινή σύσκεψη τις είχαν μαζί τους και τέθηκαν στη διάθεση του Διοικητικού Συμβουλίου, αλλά πάντως, πραγματικά είναι μια διαδικασία η οποία υποκινείται έντονα από τους Μαθηματικούς και τους Φυσικούς, την οποία νομίζω ότι ο κλάδος θα πρέπει να διαφωνήσει και να διαφωνήσει βάσει επιχειρημάτων.

Όχι μας συμφέρει, γιατί είμαστε μικροί, μεγάλοι, όχι γιατί χάνουμε αυτά, με ένα τέτοιο τρόπο οργάνωσης, αλλά στη διάσταση αυτή που είπα σ' ότι αφορά τον εργασιακό χώρο και τον επιστημονικό χώρο του καθενός.

Θα μπορούσε να αναφέρει κανείς πολλά, θα πρέπει να σεβασθώ οπωσδήποτε και το χρόνο και έτσι σας ευχαριστώ που με ακούσατε.

Πρόεδρος: Συνάδελφοι, ο κατάλογος των ομιλητών έκλεισε, είναι 23 ομιλητές έχουν γραφτεί, σας υπενθυμίζω, δεν είναι πολλοί, δυο ώρες περίπου, μια Γενική Συνέλευση κάθε δυο χρόνια κάνουμε, μια το χρόνο κάνουμε, όμως για να είμαστε σύντομοι, από πλευράς του Προεδρείου τουλάχιστον, θα εφαρμοστεί αυστηρά το πεντάλεπτο, και παρακαλούμε τους συνάδελφους, όταν έχουν καλυφθεί από εκείνους που έχουν μιλήσει προηγούμενα, να αποσύρονται, να διευκολύνουν και να μην υπάρχουν διακοπές από κάτω.

Και αυτό το παρακαλούμε, γιατί υπήρχαν τέτοια φαινόμενα στο παρελθόν. Λοιπόν το Λόγο έ-

χει ο συνάδελφος Φρασσαρης, ακολουθεί ο συνάδελφος ο Κώπης.

Φράσσαρης: Κύριοι συνάδελφοι, είχα χαρακτηρίσει τον περσινό Απολογισμό ως υποτονικό. Εφέτος θα τον χαρακτηρίσω ως «αντικειμενικό», αλλά δυστυχώς προς τα κάτω, διότι η ουσία του θέματος είναι ότι: δυστυχώς επτωχεύσαμε. Και αν δεν πτωχεύσαμε μέχρι τώρα, αυτό θα γίνει μέσα στο εξάμηνο. Δεν αναφέρω δε μόνο στο οικονομικό μέρος. Η «αντικειμενικότητα» αυτή δείχνει μια πραγματικότητα, γιατί πτωχεύσαμε και στο ρόλο μας ως οργάνου, το οποίο συμβουλεύει το κράτος. Ήδη, από τα πεπραγμένα, τα οποία και με κάποια ωριμότητα «θέλησαν» να εμφανισθούν, αποδεικνύεται αυτό το οποίο λέω. Παντού, σε όλους τους χώρους, είμαστε «ντάουν» που λένε. Το τι θα γίνει στο μέλλον θα το αποφασίσει η Γενική Συνέλευση και το Διοικητικό Συμβούλιο, στο οποίο (Διοικητικό Συμβούλιο) βέβαια, όλες οι αποφάσεις δεν παίρνονται με ομοφωνία. Αυτό σαν μια μικρή εισαγωγή. Θα περιοριστώ τώρα στα θέματα της εκπαίδευσης και μόνον.

Αναφέρω στη τμήμα Παιδείας. Μίλησαν για «αναβάθμιση». Δεν έχω καμιά αντίρρηση αν αυτό ο όρος εξυπηρετεί. Εκείνο που θα ήθελα να τονίσω όμως, είναι το εξής: Είχα πει και πέροι και τα λέω και τώρα. «Είμαστε απλά όργανα εκτελεστικά των εντολών του Υπουργείου Παιδείας και δεν έχουμε δικιά μας γνώμη.

Παλιότερα οι θέσεις μας (και θέσεις της ΟΛΜΕ, αν θέλετε), ήταν ότι τα θιβλία έπρεπε να γράφονται κατόπι διαγωνισμού με βραβεία και

ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΩΔΙΚΑ			ΚΑΤΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΠΡΟΫΠΟΛΟ/ΝΤΑ	ΠΡΑΓΜ/ΝΤΑ
0000	1300	1200	Από μεταφορά	17.608.000	15.451.959
		1250	Εξοπλισμός γραφείων, εργαστηρίων κ.λ.π. (εκτός από την προμήθεια επίπλων και σκευών)		
		1259	Προμήθεια βιβλίων και εντύπων γενικά	1.200.000	541.494
		1260	Προμήθεια βιβλίων, περιοδικών, εφημερίδων και λοιπών εκδόσεων		
		1261	Προμήθεια γραφικής ύλης (και μικροαντικειμένων γραφείου γενικά)	100.000	137.518
		1290	Λοιπές προμήθειες εξοπλισμού γραφείων εργαστηρίων και εκμεταλεύσεων		
		1292	Προμήθεια ηλεκτρικών λαμπτήρων	2.000	518
		1380	Είδη υγιεινής καθαριότητας και ευπρεπισμού		
		1381	Είδη καθαριότητας και ευπρεπισμού	30.000	31.849
		1700	Προμήθεια υλικού εκτυπωτικών βιβλιοδετικών, τυπογρ/κών και λοιπών εργασιών		
		1710	Προμήθεια υλικού εκτυπώσεων και βιβλιοδετήσεων		
		1719	Προμήθεια υλικού εκτυπώσεων και βιβλιοδετήσεων	60.000	97.991
		1730	Προμήθεια φωτογραφικών και φωτοτυπικών υλικών		
		1731	Προμήθεια φωτογραφικού και φωτοτυπικού υλικού	150.000	131.586
		2500	Επιχορηγήσεις και συνδρομές σε αλλοδαπούς και ημεδαπούς οργαν. Ιδ. Δικαίου		
		2520	Επιχορηγήσεις και συνδρομές σε ημεδαπούς Οργανισμούς Ιδιωτικού Δικαίου		
		2529	Επιχορηγήσεις και συνδρομές σε λοιπούς ημεδαπούς Οργανισμούς Ιδ. Δικαίου	1.000.000	1.385.450
		3300	Πληρωμές αντικριζόμενες από πραγματοποιούμενα έσοδα		
		3310	Αποδόσεις εσόδων που εισπράχθηκαν υπέρ τρίτων		
		3311	Απόδοση σε μετοχικά Ταμεία Υπαλλήλων που ενεργούνται γι' αυτά	260.000	
3320	Απόδοση Μ.Τ.Π.Υ. των εισπράξεων που έγιναν γι' αυτό				
3330	Απόδοση στα Ταμεία Πρόνοιας Υπαλλήλων που ενεργούνται γι' αυτά				
3340	Απόδοση στο Τ.Π.Δ.Υ. των εισπράξεων που έγιναν γι' αυτό	260.000			
3350	Απόδοση στο Ι.Κ.Α. κ.λ.π. των εισπράξεων που έγιναν γι' αυτά				
3341	Απόδοση στο Ι.Κ.Α. των εισπράξεων που έγιναν γι' αυτό	200.000	464.460		
3359	Απόδοση στα λοιπά Ασφαλιστικά Ταμεία και Οργανισμούς που έγιναν γι' αυτά	500.000	400.000		
3360	Απόδοση στα Ταμεία Αρωγής Υπαλλήλων των κρατήσεων που έγιναν γι' αυτά				
3370	Απόδοση στο Ταμείο Αρωγής & Υγείας Οικον. Υπαλλήλων των εισπράξεων που έγιναν γι' αυτό	260.000			
3390	Απόδοση των εισπράξεων που έγιναν για λογ/σμό του Δημοσίου Αποκεντρωμένων Δημ. υπηρεσιών, λοιπών Ν.Π. Ειδικών λογ/σμών, Οργαν. & φυσικών Προσώπων				
3391	Απόδοση των εισπράξεων που έγιναν για λογ/σμό του Δημοσίου	1.000.000	1.133.662		
		Σε μεταφορά	22.630.000	19.776.487	

ΑΡΙΘΜΟΣ ΚΩΔΙΚΑ			ΚΑΤΟΝΟΜΑΣΙΑ	ΠΡΟΫΠΟΛΟ/ΝΤΑ	ΠΡΑΓΜ/ΝΤΑ	
9000	9700		Από μεταφορά	22.630.000	19.776.487	
			ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ ΙV			
			Πληρωμές για επενδύσεις			
			Επενδύσεις εκτελούμενες απ' τα έσοδα των Ν.Π.Δ.Δ.			
		9740	9742	Προμήθεια μηχανικού και λοιπού κεφαλαιουχικού εξοπλισμού	400.000	166.445
			9744	Προμήθεια μηχανών γραφείου (δακτυλογραφήσεων φωτοτυπιών, αριθμομηχανές, πολυγραφώσεων κ.λ.π.)		113.960
			9746	Προμήθεια τηλεπικοινωνιακών και ηλεκτροακουστικών συσκευών και οργάνων		4.087
			9747	Προμήθεια ψυγείων, ψυκτικών μηχανημάτων κλιματισμού κ.λ.π.	65.000	
			9749	Προμήθεια επίπλων και σκευών		
			9760	Προμήθεια μηχανικού και λοιπού κεφαλαιουχικού εξοπλισμού που δεν κατονομάζεται ειδικά	60.000	
	9761	Μελέτες, Έρευνες, Πειραματικές εργασίες	2.000.000			
		Επιστημονικές μελέτες και έρευνες				
		ΣΥΝΟΛΟ	25.205.000	20.060.979		

επαίνους. Τώρα το Υπουργείο ζητάει ανάθεση. Την ανάθεση τότε, την είχαν καταδικάσει και η Ένωση των Χημικών, την είχε καταδικάσει και η ΟΛΜΕ. Πώς άλλαξαν αυτές οι θέσεις είναι περίεργο. Το τμήμα Παιδείας, όπως γνωρίζετε έχει πολλούς Χημικούς, οι οποίοι δεν ανήκουν όμως

όλοι στην Ένωση των Ελλήνων Χημικών, και είμαι πολύ περίεργος να πάρω μια απάντηση, αν από τους επιλεγέντες πέντε συναδέλφους συγγραφείς (την επιστημονικότητά τους δεν την αμφισβητώ), είναι κάποιος που δεν είναι μέλος της Ένωσής. Ποια τέλος πάντων είναι τα αξιολογικά

κριτήρια τα οποία χρησιμοποίησε το Τμήμα Παιδείας, για να τους προκρίνει;

Η συνέχεια των πρακτικών στα επόμενα τεύχη των ΧΗΜΙΚΩΝ ΧΡΟΝΙΚΩΝ.