

ΧΗΜΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ

ΓΕΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

PORT
PAYÉ
HELLAS



ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ. ΑΡ. ΑΔ. 899/95
ΕΝΩΣΗ ΕΛΛΗΝΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ
ΚΑΝΙΓΓΟΣ 27 - 106 82 ΑΘΗΝΑ

ISSN 0356 - 5526 • ΙΟΥΝΙΟΣ/ΙΟΥΛΙΟΣ 1995 • ΤΕΥΧΟΣ 6-7
CCG-EAC 57(6-7) 161 - 192 - JUNE/JULY 1995 - VOLUME 57 - NUMBER 6-7

Αφιέρωμα:
Φαρμακοχημεία

CHEMICA CHRONICA • GENERAL EDITION

Ένα ολόκληρο δυναμικό



ΓΙΑ ΜΙΑ ΦΕΤΑ ΨΩΜΙ
(στο καθημερινό μας τραπέζι)

Μια φέτα ζεστό μυρωδάτο ψωμί από το φούρνο της γειτονιάς.

Τα **ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΥΛΙΣΤΗΡΙΑ ΑΣΠΡΟΠΥΡΓΟΥ** τροφοδοτούν όλη την Ελλάδα με τα απαραίτητα για την καθημερινή ζωή καύσιμα. Τα **ΕΛΔΑ** επενδύουν για την **ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΗ ΜΑΣ ΑΝΕΣΗ** και **ΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΖΩΗΣ ΜΑΣ.**

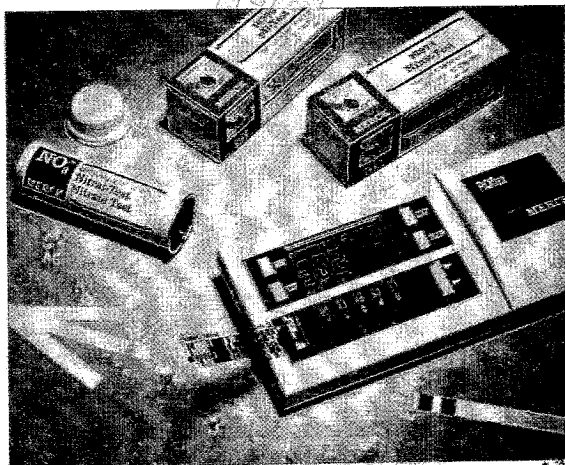
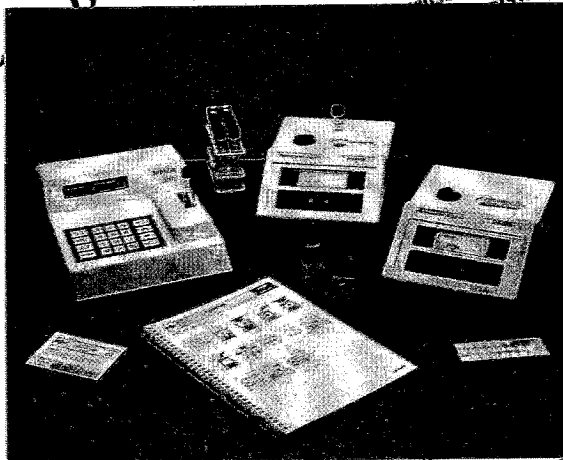


ΕΛΔΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΔΙΥΛΙΣΤΗΡΙΑ ΑΣΠΡΟΠΥΡΓΟΥ
Η Ανάπτυξή μας... Άνεσή σας.

MERCK Καινοτομίες για το σήμερα και το αύριο

C E R T I F I C A T E



Τώρα όλα είναι ευκολότερα

Απλουστεύστε τις διαδικασίες προσδιορισμού & ελέγχου χρησιμοποιώντας εξειδικευμένα, απλά στην εφαρμογή, τεστ και συσκευές Merck, για την επιτόπου ή στο εργαστήριο ανάλυση

- πόσιμο νερό
- γλυκού & αλμυρού νερού
- αστικών λυμάτων
- εδάφους
- τροφίμων
- βιομηχανικών αποβλήτων
- βιομηχανικών προϊόντων & διαδικασιών
- λουτρά γαλβανικής
- προϊόντα μεταλλουργίας
- παραγωγή ατμού κ.λ.π.

Για περισσότερες πληροφορίες:

MERCK ΕΛΛΑΣ ΕΠΕ

Παλαιστίνης 8
174 55 Άλιμος
Τηλ.: 98 85 300 - 349 - 350
FAX: 9885400

MERCK

...ellschaft zur Zertifizierung
...systemen mbH
of Quality Systems)

...ompany

...stadt
...Chemie / Labor
...und Gernsheim

...and now maintains a
...quality system.

...formed by DQS has verified that
...requirements of the following stand

DIN ISO 9001

Quality systems
...urances in design/development, prod
...installation and servicing;
...with ISO 9001 : 1987, EN 29 001 : 198

...Registration No.: 39 636; 39 638; 39
...39 643; 1610; 16

October 14, 19

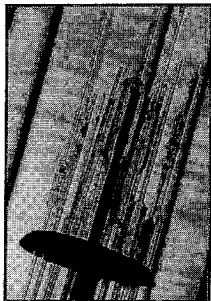
Frankfurt am Main,

MANAGEMENT

Frankfurt am Main, August-Schanz-S

...aße 6
...Zertifizierungsstat
...R
...SA-ZQ-91003

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ



Θέμα:
Άξονες δράσης
Φωτ.:
Ηλία Κουρτζή
1993

- ΦΑΡΜΑΚΟ: ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ ΚΑΙ ΠΟΡΕΙΑ ΠΡΟΣ ΤΟ ΜΕΛΛΟΝ
Χ.Τ. Πλέσσα..... 163
- ΝΕΩΤΕΡΕΣ ΑΠΟΨΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟ ΜΟΡΙΑΚΟ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟ ΔΡΑΣΕΩΣ ΤΩΝ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ
Κ.Ε. Σέκερη..... 166
- ΝΕΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗΝ ΟΓΚΟΛΟΓΙΑ
Dr B. Μπαρμπούνη..... 168
- ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ
Δ.Α. Σπαντιδή, Ι. Κιάρη, Μ. Εργαζάκη 171
- ΠΑΘΟΧΗΜΕΙΑ ΤΗ ΝΟΣΟΥ ΤΟΥ ALZHEIMER ΚΑΙ ΣΥΓΓΕΝΩΝ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΩΝ
Π.Ν. Κουρουνάκη, Α. Ι. Τάνη 173
- ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΤΟΥ ΤΩΜ
Ι. Αραβαγιανού 180
- ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ Γ. ΚΑΒΒΑΔΙΑ 182
- ΘΑΝΑΤΟΙ ΑΠΟ ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ/ ΙΑΤΡΟΔΙΚΑΣΤΙΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ
Δρ. Ε. Μπακούρη..... 184
- ΣΤΑ/ΜΑΡΤΙΟΣ 1995 - ΒΟΛΟΣ 186
- ΟΛΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΗΣ ΤΑΞΟΛΗΣ
Η.Α. Κουλαδούρου 189
- ΣΥΝΕΝΤΕΥΞΗ Κ. ΝΙΚΟΛΑΟΥ..... 191

• ΧΗΜΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ Νο6-7/95, τόμος 57
Επίσημο Όργανο της
Ενώσης Ελλήνων Χημικών Ν.Π.Δ.Δ.
Κάνιγγος 27, 106 82 Αθήνα
Τηλ.: 3821524 - 3832151 Τιμή τεύχους: 400
Συνδρομές: Βιομηχανίες - Οργανισμοί: 20.000
Ιδιώτες: 600, Φοιτητές: 2.000
Συνδρομή εξωτερικού \$ 100
Ιδιοκτήτης: ΕΝΩΣΗ ΕΛΛΗΝΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ
Εκδότης: Ο Πρόεδρος της Ε.Ε.Χ. Ν. Κατσαρός
ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΚΔΟΣΕΩΝ Ε.Ε.Χ.
Αρχισυντάκτης: Ντόρα Βακιρτζή
Μέλη: Γ. Αρβανίτης, Α. Μητρόπουλος, Π. Μπότσης,
Π. Παπαδόπουλος, Π. Προύντζος, Ρ. Σκούλικα
Ανταποκριτές:
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης: Ε. Τσατσαρώνη
Πανεπιστήμιο Πατρών: Σ. Περλεπός
Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων: Γ. Τσαπαρλής
Δημόσιες Σχολές - Διασημότητες: Νίκος Μαλικιάντζος
Επιμέλεια Παραγωγής
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΥΡΩΕΚΔΟΤΙΚΗ
Ναυαρίνου 14 - 100 40 Αθήνα
Τηλ.: 3617350 - Fax: 3613676
Γραφικές Τέχνες: Θ. ΙΩΑΝΝΙΔΗΣ Ο.Ε.
Ηροδότου 44 - Γαλάτσι - Τηλ. 2134192-3

Το σημείωμα του εκδότη

Αγαπητοί φίλοι

Ένα σοβαρό θέμα, που θα πρέπει να απασχολεί όλους μας, είναι η τύχη του Χημείου στην οδό Σόλωνος. Ως γνωστόν, η Σύγκλητος του Πανεπιστημίου Αθηνών, με απόφασή της, θέλει να το εκχωρήσει στην Νομική Σχολή. Μία τέτοια εξέλιξη βρίσκει αντίθετη την ΕΕΧ και όχι μόνον. Η Ένωση Ελλήνων Φυσικών, αρκετοί πανεπιστημιακοί δάσκαλοι, αλλά και η μεγάλη πλειοψηφία των θετικών επιστημόνων της Χώρας βρίσκονται στο πλευρό μας.

Το παλαιό Χημείο, χρόνια πολλά τώρα, γράφει την δική του ιστορία. Μία ιστορία, που συνδέει τον αυστηρό επιστημονικό λόγο με τις κοινωνικές και πολιτικές ανησυχίες του λαού μας. Μία ιστορία, που ξεκινάει από την κατοχή, περνάει από τον αντιδικτατορικό αγώνα, και φθάνει -ενεργά- μέχρι την μεταπολίτευση στις μέρες μας. Η εκχώρηση του κτιρίου είναι, λοιπόν, για μας ένας βιασμός της ιστορίας μας. Μία πράξη περιφρόνησης, μία ασέλγεια εις βάρος των θετικών επιστημών.

Η πρόταση της ΕΕΧ, είναι να μετατραπεί το κτίριο σε μουσείο θετικών επιστημών, με ειδική αίθουσα διαλέξεων και τελετών. Όλοι οι χημικοί, οφείλουν να ευαισθητοποιηθούν και να συμμετέχουν δυναμικά στις πρωτοβουλίες που θα αναληφθούν προς αυτή την κατεύθυνση. Εάν επιτρέψουμε να χαθεί εκείνο το κομμάτι της ζωής μας, θα έχουμε κατ' ουσίαν επιτρέψει να γκρεμιστούν τα ιδανικά της επιστήμης που υπηρετούμε.

Φιλικά
Ο εκδότης

Πληροφορούμε τους αγαπητούς συναδέλφους ότι μπορούν να εξοφλούν παλαιότερες και τρέχουσες οφειλές τους στην ΕΕΧ, κάνοντας χρέωση της DINERSCARD και ΕΘΝΟΚΑΡΤΑΣ, με ένα μόνο τηλεφώνημα στα 3821524, 3832151



ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ

Με αφορμή την ημερίδα που διοργάνωσε το Τμήμα Φαρμακοχημείας για τις εξελίξεις στο φάρμακο τον Δεκέμβρη του 1994, σχεδιάσαμε ένα μικρό σχετικό αφιέρωμα. Μας δόθηκε η ευκαιρία να μιλήσουμε με τον Πρόεδρο του ΕΟΦ κ. Γ. Καββαδία και παραθέτουμε τις ενδιαφέρουσες απόψεις του για τις δυνατότητες της Ελληνικής Φαρμακοβιομηχανίας, για το ρόλο και τους άμεσους στόχους του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων.

Είναι επίσης τιμή μας που στο παρόν τεύχος μας δίνεται η δυνατότητα να συζητήσουμε με το διακεκριμένο συνάδελφο και υποψήφιο για Nobel Χημείας κ. Νικολάου.

Το μικρό αυτό αφιέρωμα θα συμπληρωθεί στο επόμενο τεύχος με ενδιαφέροντα επιστημονικά θέματα τα οποία υπογράφει ο κ. Νικολάου.

Βέβαιο είναι πως υπάρχουν πολλά θέματα που αφορούν την παραγωγή και την έρευνα στο Φάρμακο για τα οποία ως κλάδος και άποψη και έργο έχουμε να παρουσιάσουμε. Για το λόγο αυτό σύντομα θα επανέλθουμε με την παρουσίαση συγκεκριμένων επιμέρους θεμάτων.

N.B.

Φάρμακο: Ιστορική Αναδρομή και Πορεία προς το Μέλλον

Χαράλαμπος Τ. Πλέσσα
Προέδρου Τμήτος
Φαρμακοχημείας Ε.Ε.Χ.

Ιστορική αναδρομή

Ο *Homo sapiens* κατά τη διάρκεια των εκατοντάδων χιλιετηρίδων (περίπου πριν από 200.000 χρόνια) εδημιούργησε μια Φαρμακοποιία αποτελούμενη από ουσίες συστατικά του περιβάλλοντός του και αρχικώς από φυτά. Δεν υπάρχει λαός στη Γη που να μη διαθέτει συνταγές φαρμάκων φυτικής προέλευσης, πολλές από τις οποίες εσχετίζοντο με μαγεία, που εξεμεταλλεύετο την αγωνία και τον ανθρώπινο πόνο.

Το πρώτο εύρημα για τη χρήση φυτικών προϊόντων στην Ιατρική χρονολογείται από την 3η χιλιετηρίδα π.Χ. (2100 π.Χ.) και είναι μια σκαλισμένη πλάκα από άργιλο προέλευσης Σουμερίας (το σημερινό Ιράκ). Αλλά σχετικώς περισσότερο

πρόσφατα ευρήματα είναι η κινέζικη φαρμακοποιία του Penn-Tsrao (2η χιλιετηρίδα π.Χ.), διάφορα αιγυπτιακά ευρήματα της εποχής των Φαραώ, ευρήματα των Ινδιάνων της Αμερικής, από τα οποία το παλαιότερο έχει σήμερα ηλικία περίπου 3000 χρόνια. Είναι αξιοσημείωτο ότι ορισμένα φυτά που αναφέρονται στα ευρήματα αυτά, όπως θυμάρι, ιτιά και έλατο της πλάκας των Σουμερίων, χρησιμοποιούνται και σήμερα από ορισμένους λαούς.

Τους τελευταίους αιώνες π.Χ. η χρήση των φυτών ήτο ήδη κωδικοποιημένη και περιλαμβάνεται κυρίως στα συγγράμματα του Ιπποκράτη (460-377 π.Χ.), τα οποία αναφέρουν τη χρησιμοποίηση 230 φυτών. Ο Ιπποκράτης είναι αυτός που μετατρέπει τη θεραπευτική σε επιστήμη, βγάζοντάς την από το νεφέλωμα της φιλοσοφίας.

Στην αρχαία Ρώμη υπήρχαν διάφοροι μικρέμποροι, σαν τους σημερινούς βοτανέμπορους, που διέθεταν, μεταξύ άλλων εμπορευμάτων, φαρμακευτικά φυτά και προϊόντα βαφής, κάτι ανάλογο που παρατηρείται σε πολλές σύγχρονες μεγάλες βιομηχανίες φαρμάκων που παράγουν και χρωστικές. Το επάγγελμά τους δεν έχαιρε ιδιαίτερης εκτίμησης, γιατί πολλοί από αυτούς ήταν δούλοι απελευθερωμένοι ή ξένοι.

Αργότερα άρχισαν να παρασκευάζουν από τα προϊόντα αυτά φάρμακα. Οι πρόοδοι που εσημειώοντο ήταν βραδείες και στην Ευρώπη οι βασικοί διαθέτες των φαρμακευτικών φυτών ήταν οι καλόγεροι. Στην αρχή του Μεσαίωνα, τα μοναστήρια των Βενεδικτίνων έπρεπε να έχουν ένα κήπο όπου εκκαλλιεργούσαν μια δωδεκάδα φαρμακευτικών φυτών, τα οποία απετέλουν την βάση της τότε Ιατρικής. Τα κυριότερα από τα φυτά αυτά ήταν ο κρίνος, η φασκομηλιά, η επιπακτίδα γνωστή και σαν νόμισμα του Πάπα, το κάρδαμο, το άνηθο, η μέντα, το μοσχούτσι, το θρούμπι, το απήγανον, ένα είδος δυόσμου.

Την ίδια εποχή ιδιαίτερη πρόοδος εσημειώθη από τους Αραβες κατά την επέκταση του ισλαμισμού στα τέλη του 17ου αιώνα. Αυτοί εβασίσθησαν στην Ελληνική Ιατρική που ανεπτύχθη στην Αίγυπτο, την αφομοίωσαν και την ετελειοποίησαν και επανεμφανίσθη στην Ευρώπη με τις σταυροφορίες ή με την κατάκτηση της Ισπανίας από τους Αραβες. Από τις αρχές όμως του 18ου αιώνα αρχίζει να σημειώνεται παρακμή στη φυτοθεραπεία, η οποία επιτυγχάνεται το 19ο αιώνα, λόγω της πρόοδου που σημειώνεται στην Χημεία και στην Ιατρική.

Παράλληλα με τα φαρμακευτικά φυτά, ο άνθρωπος χρησιμοποιεί στη θεραπευτική του πρώτες ύλες ζωϊκής προέλευσης. Στη σχετικά πρόσφατη ιστορία αναφέρεται ότι στη Γαλλία του Βασιλιά Ηλιου διετίθεντο στα φαρμακεία παρασκευάσματα με βάση έντομα (κανθαρίδες), έχιδνες, κέρατα ελάφου και πολλά άλλα παρασκευάσματα. Δεν χρειάζεται να αναφερθεί ότι η πραγματική θεραπευτική αξία των γιατροσοφιών αυτών είναι αμφίβολη. Στα τέλη του 19ου αιώνα η χρησιμοποίηση μερών ζώων στη θεραπευτική αποκτά μια άλλη διάσταση. Η πρόοδος που εσημειώθη στη Φυσιολογία επέτρεψε να καθορισθεί ο ρόλος ορισμένων οργάνων και αδένων στη λειτουργία του οργανισμού. Εσκέφθησαν λοιπόν να χρησιμοποιήσουν

νωπά όργανα ή αδένες ζώων για να αντιμετωπίσουν την ανεπάρκεια αντίστοιχων οργάνων και αδένων του ανθρώπου. Πρωτοπόρος υπήρξε ο Sequard, ο οποίος χρησιμοποιούσε το 1880 νωπά όργανα ταύρου για την αντιμετώπιση εκφυλιστικών διαταραχών ηλικιωμένων. Τα πειράματα που έκανε στον ίδιο τον εαυτό του υπήρξαν αποκαρδιωτικά, όμως άνοιξαν το δρόμο στην ομοιοπαθία. Αρχικώς η ομοιοπαθία εχρησιμοποιούσε νωπά προϊόντα, όπως νωπό ήπαρ στη θεραπεία της αναιμίας, γαστρικό υγρό για τις διαταραχές της πέψης. Η χρησιμοποίηση των προϊόντων αυτών απαιτούσε λεπτούς χειρισμούς και τα λαμβανόμενα αποτελέσματα δεν ήταν σταθερά. Οι πρόοδοι που εσημειώθησαν στη Ψυκτική επέτρεψαν την κατάψυξη των οργάνων σε χαμηλές θερμοκρασίες αμέσως μετά την αφαίρεσή τους και την ξήρανσή τους επίσης σε χαμηλή θερμοκρασία. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα τη λήψη ξερών κόνεων οργάνων ή εκχυλισμάτων τους. Οι μορφές αυτές ήταν σταθερότερες και ευχρηστώτερες. Σήμερα χρησιμοποιούνται δραστικά συστατικά διαφόρων οργάνων και ιστών, όπως είναι η ινσουλίνη, η ηπαρίνη και η θρυψίνη.

Η ανάπτυξη που εσημειώθη στη Χημεία, κυρίως από το 19ο αιώνα και μετά αρχίζει να αλλάζει τη σύνθεση των διαφόρων φαρμάκων με την εισαγωγή νέων φαρμακευτικών ουσιών. Στην έρευνα για την ανακάλυψη νέων φαρμάκων ακολουθείται η διαδικασία της παραλαβής από τα διάφορα φαρμακευτικά φυτά του δραστικού συστατικού τους, η λήψη του σε καθαρή μορφή και ο καθορισμός της χημικής δομής του. Η επόμενη φάση είναι η σύνθεσή του σε εργαστηριακή και σε βιομηχανική κλίμακα. Με τον τρόπο αυτό ελύθησαν διάφορα προβλήματα, όπως είναι η επάρκεια σε φυτά εξωτικά ή δύσκολα καλλιεργούμενα, η παραγωγή παρασκευασμάτων σταθερής σύνθεσης και η μείωση του κόστους παραγωγής.

Παράλληλα αρχίζει να κατανοείται η αναγκαιότητα για συσχέτιση των δράσεων των φαρμάκων με τις μοριακές δομές τους, προκειμένου να ευρεθούν μόρια απλούστερα και με συγκεκριμένη δράση, με δευτερεύουσες ενέργειες ολιγότερο ενοχλητικές, τοξικότητα ασθενέστερη ή ισχύ της κύριας δράσης τους υψηλότερη.

Οδοί ανακάλυψης νέων φαρμάκων

Στα πλαίσια της ανακάλυψης φαρμάκων, οι φαρμακοχημικοί προσπαθούν να βελτιστοποιήσουν το φαρμακευτικό προφίλ μιας ενεργής ουσίας. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με πολλούς τρόπους, όπως είναι η σύνθεση αναλόγων της, ισομερών, ισοστερών, η τροποποίηση κυκλικών δομών της ή ακόμη να καταφύγουν στους υπολογιστές και ειδικότερα στην ταυτοποίηση των φαρμακοφύλων με γραφική μοντελοποίηση και στην ανεύρεση ποσοτικών σχέσεων μεταξύ δομής και δράσης.

Οι φαρμακοχημικοί, εκκινώντας από μια νέα χημική δομή ή από ένα νέο μηχανισμό δράσης αναπτύσσουν μόρια περισσότερο δραστικά, όσο γίνεται με περισσότερη εκλεκτικότητα στη δράση τους και με χαμηλότερη τοξικότητα. Όμως, το πραγματικό πρόβλημα εντοπίζεται στην ανακάλυψη ή ταυτοποίηση της δομής μιας αρχικής ουσίας

εκκίνησης γνωστή σαν ουσία οδηγός. Για την ανακάλυψη της ουσίας αυτής δεν ακολουθείται ορισμένη συνταγή. Μέχρι τη δεκαετία του '70, η ανακάλυψη της ουσίας οδηγού εξητράτο βασικά από μη ελεγχόμενους παράγοντες, όπως τυχαία παρατήρηση ή ακολουθούσε την επίπονη και δαπανηρή μέθοδο της διαλογής δραστικής ουσίας από ένα μεγάλο αριθμό διαθέσιμων μορίων. Από τότε ακολουθούνται περισσότερο ορθολογικές προσεγγίσεις βασιζόμενες στη δομή ενδογενών μεταβολιτών, ενζύμων και υποδοχέων ή στη φύση βιοχημικών διαταραχών που εμπλέκονται στη νόσο. Ειδικότερα ακολουθείται το σχήμα:

- τροποποίηση γνωστών δραστικών μορίων
- συστηματική διαλογή
- αξιολόγηση βιολογικών δεδομένων
- ορθολογικές προσεγγίσεις

Η ανακάλυψη μιας νέας δραστικής ουσίας πρέπει να δίδει απάντηση στα ακόλουθα ερωτήματα:

- για ποιά νόσο προορίζεται;
- η χορήγηση ενός φαρμάκου πρόκειται να έχει θεραπευτικό όφελος στην υπό αντιμετώπιση νόσο;
- υπάρχει ενδιαφέρον από το ιατρικό σώμα για ένα νέο φάρμακο;
- ποιές βελτιώσεις στη δημόσια υγεία, ποιά πλεονεκτήματα για τον άνθρωπο και την οικονομία του αναμένονται από το νέο φάρμακο;
- τα δεδομένα βιολογικά και ιατρικά στο θεωρούμενο τομέα είναι αρκετά προχωρημένα για να καλύψουν το οικονομικό μέρος της έρευνας, δηλαδή μια προσπάθεια επικεντρωμένη και προγραμματισμένη, που θα επιλύσει το πρόβλημα σε καθορισμένο χρονικό διάστημα;
- υπάρχει αρκετός αριθμός ασθενών πασχόντων από τη συγκεκριμένη νόσο που δικαιολογεί την επιστημονική και οικονομική προσπάθεια; είναι πράγματι τραγικό να μην αντιμετωπίζονται φαρμακευτικώς ορισμένες κατηγορίες ασθενών, γιατί η έρευνα για την ανακάλυψη νέων περισσότερο αποτελεσματικών φαρμάκων δεν είναι αποδοτική οικονομικώς.

Τροποποίηση γνωστών δραστικών ουσιών

Στη φαρμακευτική βιομηχανία η τροποποίηση γνωστών φαρμάκων συχνά οφείλεται σε λόγους οικονομικούς και ανταγωνισμού. Αν οι πωλήσεις ενός φαρμάκου είναι σημαντικές για μια εταιρία, το προϊόν αυτό προστατεύεται με ισχύον δίπλωμα ευρεσιτεχνίας και άλλες εταιρίες επιθυμούν να παρασκευάσουν παρόμοια φάρμακα ενδεχομένως θεραπευτικώς βελτιωμένα, χρησιμοποιούν το κυκλοφορούν προϊόν σαν φάρμακο οδηγό και αναζητούν τρόπους τροποποίησης της δομής του και κάποιων από τις φυσικο-χημικές του ιδιότητες, διατηρώντας και βελτιώνοντας τις θεραπευτικές του ιδιότητες. Με τον τρόπο αυτό μια εταιρία αποκτά την πενικιλίνη της ή το στεροειδές της. Πρόκειται για αντίγραφα ονομαζόμενα me-too products. Χαρακτηριστικά παραδείγματα η ιμπουπροφαίνη και η φαινοπροφαίνη, η προπρανολόλη και η πινδολόλη, η πιβαμπικιλίνη και η μπακαμπικιλίνη.

Τα αντίγραφα παρουσιάζουν ορισμένα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα:

(α) Η βεβαιότητα ότι η προσπάθεια θα καταλήξει σε φάρμακο ενεργό στην επιθυμητή κατηγορία. Δεν πρέπει να διαφεύγει της προσοχής ότι ο εφευρέτης του προϊόντος οδηγού διαθέτει πρωτοπορία επιστημονική και τεχνολογική και είναι πολύ πιθανόν να έχει και αυτός πραγματοποιήσει μελέτες για το προϊόν αντίγραφο και επέλεξε το κυκλοφορούν με βάση τον καλύτερο συνδυασμό δράση-παραενέργειες-τοξικότητα-τιμή.

(β) Η διευκόλυνση στην πραγματοποίηση φαρμακολογικών, φαρμακοκινητικών, τοξικολογικών και κλινικών μελετών. Η εταιρία του προϊόντος οδηγού είναι περισσότερο από βέβαιο ότι προηγείται και στον τομέα αυτό, με αποτέλεσμα η επιδιωκόμενη βελτίωση στο αντίγραφο να είναι πολλές φορές μηδενική.

(γ) Το τελευταίο πλεονέκτημα είναι καθαρά οικονομικής φύσης. Πολλές φορές είναι σημαντικό ακόμη και ζωτικό για μια εταιρία ή μια εθνική



βιομηχανία να διαθέτει το δικό της προϊόν-αντίγραφο και να εξοικονομήσει πόρους για να χρηματοδοτήσει άλλο πεδίο έρευνας. Το μειονέκτημα είναι ότι το προϊόν αντίγραφο παρουσιάζει μια χρονική υστέρηση έναντι του προϊόντος οδηγού, το οποίο έχει εδραιωθεί, με αποτέλεσμα να χρειασθούν επίπονες προσπάθειες προκειμένου το αντίγραφο να καταλάβει μέρος της αγοράς.

Συχνότατα η αντιγραφή επιδιώκει την τελειοποίηση. Στην περίπτωση των πενικιλλινών με χημική δομή βασίζομενη στον πυρήνα του β-λακταμικού οξέος, η έρευνα δεν διεκόπη και τα σημερινά αντιβιοτικά της ομάδας αυτής, π.χ. οι κεφαλοσπορίνες είναι περισσότερο εκλεκτικές, περισσότερο δραστικές σε ανθεκτικά στελέχη και μπορεί να χορηγηθούν από το στόμα. Στην εξελικτική αυτή πορεία των 45 περίπου χρόνων η δομή των πρώτων πενικιλλινών διαφέρει από αυτή των σημερινών.

Είναι δυνατό, όμως, κατά τη μελέτη ενός αντιγράφου να διαπιστωθούν νέες φαρμακολογικές ιδιότητες και το αντίγραφο να γίνει προϊόν οδηγός.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα η ιμπραμίνη, που συντεθεί σαν αντίγραφο της χλωροπρόμαζίνης χρησιμοποιούμενης στο θεραπευτικό τομέα των αντιψυχωτικών. Κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών διεπιστώθη ότι η ιμπραμίνη είναι περισσότερο αντικαταθλιπτικό παρά αντιψυχωτικό φάρμακο και άνοιξε από το 1954 νέους ορίζοντες στη θεραπεία της κατάθλιψης.

Συστηματική διαλογή - Screening

Η μέθοδος της συστηματικής διαλογής αρχίζει με την πραγματοποίηση σε πειραματόζωα μιας σειράς φαρμακολογικών δοκιμασιών διαφόρων ουσιών. Ορισμένες δοκιμασίες πραγματοποιούνται και in vitro σε απομονωμένα όργανα ή σε κατάλληλο βιοχημικό περιβάλλον. Πρόκειται για το γνωστό screening, το οποίο διακρίνεται σε κατακόρυφο και σε οριζόντιο.

Στο κατακόρυφο screening πραγματοποιούνται σε βάθος μελέτες σε ένα περιορισμένο αριθμό μορίων με στόχο την ανεύρεση ενδιαφέρουσας θεραπευτικής ένδειξης. Με την προσέγγιση αυτή διεπιστώθη η αντιισταμινική και νευροληπτική δράση των αμινοπαραγώγων της φαινοθειαζίνης, για τα οποία οι πρώτες δοκιμασίες σαν χημειοθεραπευτικά, ανθελμινθικά και αντιελανοσιακά μέσα ήσαν αρνητικές. Ακόμη η προσέγγιση αυτή εχρησιμοποιήθη από τον Sternbach και στην περίπτωση των βενζοδιαζεπινών. Βασικός παράγοντας θεωρείται η διαίσθηση του φαρμακολόγου, η οποία απαιτεί να συνυπάρχει η λογική. Είναι βέβαιο ότι χωρίς την προηγουμένως αποκτηθείσα γνώση από νόμους και αρχές που ρυθμίζουν ένα υπό εξέταση φαινόμενο, δηλαδή χωρίς τη συσσώρευση στη μνήμη του φαρμακολόγου επιστημονικών γνώσεων από άλλους επιστημονικούς κλάδους, όπως είναι η Μοριακή βιολογία, η Φυσιολογία, η Παθοφυσιολογία, η Βιοχημεία, η Οργανική Χημεία αλλά και η Γενική Χημεία, δεν θα υπήρχε ανακάλυψη από διαίσθηση.

Στο οριζόντιο screening έχει προκαθορισθεί ο θεραπευτικός στόχος, δηλαδή η επιδιωκόμενη θεραπευτική ένδειξη, και μελετώνται μερικές χιλιάδες μόρια, αλλά μόνο σε ένα ή δύο πειραματικά μοντέλα. Η προσέγγιση αυτή εχρησιμοποιήθη στην έρευνα για νέα αντιβιοτικά σε δείγματα εδάφους από διάφορα μέρη του κόσμου. Συχνά η προσέγγιση αυτή πραγματοποιείται με δοκιμασίες in vitro, με επισημασμένες μορίων με τρίπλο, αναστολή της δράσης ενζύμων, αντιδράσεις αντιγόνου-αντισώματος. Τα μελετώμενα δείγματα μπορεί σε πρώτη φάση να είναι εκχυλίσματα φυτικά ή ζιμώσεων και αν διαπιστωθεί κάποια ενδιαφέρουσα δράση, τότε απομονώνεται το δραστικό συστατικό και διαπιστώνεται η δομή του. Με την προσέγγιση αυτή επετεύχθη η ανακάλυψη:

- της λοβοστατίνης, που αποτελεί τη βάση μιας νέας γενιάς υποχοληστερολαιμικών φαρμάκων που αναστέλλουν την αναγωγή του υδροξυμεθυλ-γλουταρυλ-CoA,

- της ασπερικλίνης και συνθετικών αναλόγων της, μη πεπτιδικής φύσης, που είναι συναγωνιστικοί ανταγωνιστές της χολεκυστοκινίνης.

Αξιολόγηση βιολογικών δεδομένων

Σημαντική συμβολή στην ανακάλυψη νέων δραστικών συστατικών προέρχεται από την αξιολόγηση γνώσεων τις οποίες ο φαρμακοχημικός μπορεί να έχει και οι οποίες αναφέρονται σε βιολογική δράση, τυχαία ή ηθελημένη, προκαλούμενη από ορισμένες ουσίες στον άνθρωπο, στα ζώα και στα φυτά ή στα βακτηρίδια. Οι γνώσεις αυτές μπορεί να διαπιστωθούν κατά τις εθνοφαρμακολογικές μελέτες, τη μελέτη φαρμακευτικών φυτών, από διαπιστώσεις παρενεργειών ή συμπτωμάτων ενδοτοξίκωσης κ.ά. Θα περιορισθούμε στην περίπτωση των σουλφοναμιδών και των φυτικής προέλευσης φαρμάκων.

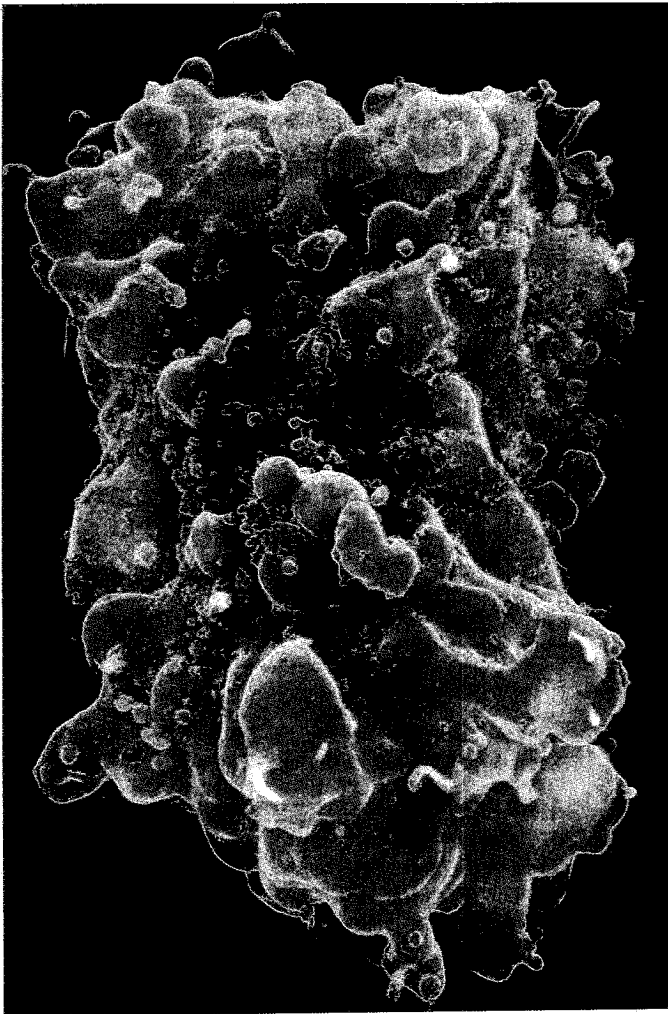
Όπως ανεφέρθη και στην αρχή της εισήγησης αυτής, φυτά ή μέρη ζώων απετέλεσαν για αιώνες τη μοναδική πηγή φαρμάκων, αλλά και σήμερα το 30% των χρησιμοποιούμενων δραστικών ουσιών είναι φυτικής προέλευσης. Το ποσοστό αυτό φθάνει το 50%, αν συμπεριληφθούν αντιβιοτικά και προϊόντα ζωϊκής προέλευσης. Ιστορικά αναφέρονται οι καρδιοντονωπικοί γλυκοσίδες της διζιτάλης, τα οπιούχα και τα αλκαλοειδή της κιχρόνης.

Το γενεαλογικό δένδρο των σουλφοναμιδών αρχίζει από τη σουλφαναμιδη, που είναι δραστικός μεταβολίτης του προντοζιλ, δηλαδή ενός προφαρμάκου. Η σουλφαναμιδη αυτή απετέλεσε τη βάση για την ανακάλυψη των γνωστών αντιβακτηριδιακών σουλφοναμιδών, όπως της σουλφαθειαζόλης, της σουλφαξαζόλης και της σουλφαμεραζίνης. Το παράγωγο RP 2255 έχει τόσο αντιβακτηριακές όσο και υπογλυκαιμικές ιδιότητες. Η καρβουταμιδη είναι κυρίως υπογλυκαιμικό φάρμακο, διατηρεί όμως και κάποια υπολειμματική αντιμικροβιακή δράση λόγω της π-αμινομάδας, ενώ η τολβουταμιδη, με την απομάκρυνση της π-αμινομάδας, είναι αποκλειστικώς υπογλυκαιμικό φάρμακο. Η δέσμευση της π-αμινομάδας οδήγησε στα διουρητικά παράγωγα των σουλφαμιδών, όπως η φουρεσεμιδη, η ακεταζολαμιδη και η χλωροθειαζιδη.

Ορθολογικές προσεγγίσεις

Οι προσεγγίσεις που ανεφέρθησαν σχετίζονται με το τυχαίο συμβάν ή στερούνται πρωτοτυπίας. Οι πρόοδοι που εσημειώθησαν στη Φυσιολογία, τη Βιοχημεία και στη Μοριακή Βιολογία επέτρεψαν την ανακάλυψη νέων μορίων με βάση τη γνώση της αιτιολογίας της νόσου. Για παράδειγμα, η διαπίστωση ότι στους παρκισονικούς ασθενείς οι συγκεντρώσεις της δοπαμίνης στα βασικά γάγγλια είναι κατώτερες από εκείνες που με-

τρούνται στον εγκέφαλο φυσιολογικών ατόμων, αποτέλεσε τη βάση για συμπτωματολογική και ορθολογική αντιμετώπιση της νόσου. Αυτή συνίσταται στη χορήγηση L- διυδροξυ-φαινυλαλανίνης (DOPA). Το αμινοξύ αυτό μπορεί να διαπεράσει τον αιμοτοσκεφαλικό φραγμό και στη συνέχεια να αποκαρβοξυλωθεί σε δοπαμίνη από την αποκαρβοξυλάση της DOPA. Το σχήμα αυτό έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε δεκάδες χιλιάδες ασθενείς. Όμως το 95% της DOPA που χορηγείται από το στόμα αποκαρβοξυλώνεται περιφερικώς, πριν να διαπεράσει το φραγμό. Για να αποφευχθεί το μειονέκτημα αυτό, η χορήγησή του



συνδυάζεται με ένα περιφερικό αναστολέα της αποκαρβοξυλάσης της DOPA.

Άλλα κλασικά παραδείγματα είναι οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου και οι ανταγωνιστές των υποδοχέων H₂.

Η ορθολογική προσέγγιση του σχεδιασμού νέων φαρμάκων επιβοηθείται με τη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών. Αυτοί δεν επιτρέπουν την ανακάλυψη νέων προσδετών-ligands παρά μόνο σε ύπαρξη ήδη γνωστών βιολογικών συστημάτων και οι ποσοτικές μέθοδοι των σχέσεων δομής-δράσης αριστοποιούν μόνο μελετημένες σειρές μορίων.

Από πρακτικής άποψης, η προτυποποίηση με υπολογιστές χωρεί μέσω δύο προσεγγίσεων: την άμεση και την έμμεση προσέγγιση. Η άμεση προσέγγιση ακολουθείται όταν είναι γνωστή η τρισδιάστατη δομή του μακρομορίου-στόχου του υπό αναζήτηση φαρμάκου, που είναι υποδοχέας ή ένζυμο. Ο φαρμακοχημικός μπορεί με βάση την καθορισθείσα δομή του μακρομορίου-στόχου, να το κατασκευάσει με τον υπολογιστή του. Στη συνέχεια μπορεί να προσαρμόσει το μόριο-ξενιστή προς τον υποδοχέα του και να επιτύχει μια καλύτερη γεωμετρική και ηλεκτρονική συμπληρωματικότητα μεταξύ του προσδέτη και του υποδοχέα του. Μπορεί να τροποποιήσει τη δομή του προσδέτη, τους υποκαταστάτες του, τη διαμόρφωσή του και να προσομοιάσει στην οθόνη τις ευνοϊκότερες συνθήκες για αντίδραση (docking). Μέχρι σήμερα η άμεση προσέγγιση δεν έχει χρησιμοποιηθεί ευρέως, λόγω του περιορισμένου αριθμού υποδοχέων των οποίων είναι γνωστή η τρισδιάστατη δομή.

Όταν η τρισδιάστατη δομή του μακρομορίου-στόχου δεν είναι γνωστή, κάτι που ισχύει για την πλειονότητα των υποδοχέων με φαρμακολογικό ενδιαφέρον, η μόνη δυνατή προσέγγιση είναι η έμμεση. Η χρησιμοποιούμενη στρατηγική έχει περιγραφεί από τον Marshall et al. (1979) και χαρακτηρίζεται σαν προσέγγιση με ενεργά ανάλογα. Κατά την προσέγγιση αυτή μελετώνται διάφοροι εκλεκτικοί προσδέτες ενός δεδομένου υποδοχέα, προκειμένου να διαπιστωθούν μοριακής φύσης μοριακές πληροφορίες που είναι κοινές για τα μόρια αυτά που διαφέρουν χημικώς μεταξύ τους. Ο αντικειμενικός στόχος είναι ο καθορισμός για το σύνολο των μελετούμενων προσδετών ο μέγιστος κοινός παρονομαστής που αποτελεί τη φαρμακοφόρο ομάδα.

Ανεξάρτητα της προσέγγισης, άμεσης ή έμμεσης, μπορεί να προκύψουν πολλά πλεονεκτήματα στο σχεδιασμό νέων φαρμάκων με τη χρήση ηλεκτρονικών υπολογιστών, όπως:

- αύξηση της ισχύος ή της εκλεκτικότητας των μελών μιας ομάδας φαρμάκων,
 - πρόβλεψη ενεργών ουσιών με τελείως νέα δομικά χαρακτηριστικά,
 - πρόβλεψη καθοριστικών ιδιοτήτων για τη διάκριση αγωνιστών-ανταγωνιστών, που είναι προσδέτες υποομάδων υποδοχέων,
 - καλύτερη γνώση της αντίδρασης φαρμάκου με τον υποδοχέα του,
 - ερμηνεία ορισμένων φαρμακολογικών ιδιοτήτων ασύμβατων ή παράδοξων,
 - πρόβλεψη ουσιών ανενεργών, που επιτρέπει τη μείωση των δαπανών για συνθεσή τους.
- Όσα ανεφέρθησαν εν συντομία αποτελούν ένα μέρος του παρελθόντος, αλλά και του παρόντος των φαρμάκων όπως αυτό καθορίζεται από τις μεθόδους και τις τάσεις που ακολουθούνται στην ανακάλυψη νέων δραστικών μορίων.

Νεώτερες απόψεις για τον μοριακό μηχανισμό δράσεως των στεροειδών ορμονών

Κ.Ε. Σέκερης, Εργαστήριο Βιολογικής Χημείας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών και Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, Εθνικού Ιδρύματος Ερευνών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

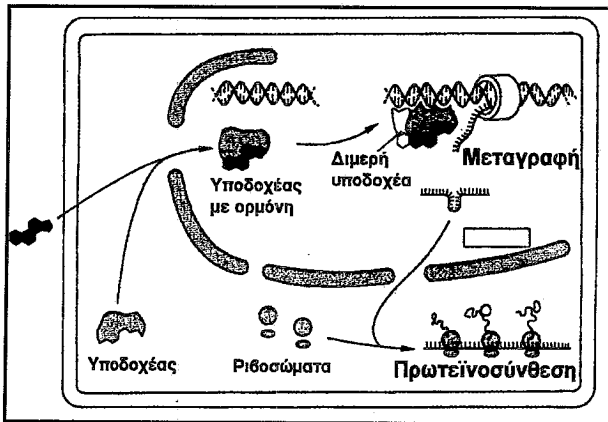
Η διαπίστωση της δομής των στεροειδών ορμονών (ανδρογόνων, οιστρογόνων, προγεστερόνης, φλοϊ και αλατοκορτικοστεροειδών) χάρις στις κλασικές μελέτες των Butenandt, Kendall και πολλών άλλων της περιόδου 1930-1950, προκάλεσε την έκρηξη στην συνθετική παραγωγή πλειάδων αναλόγων με αγωνιστική αλλά και ανταγωνιστική δράση. Οι εργασίες αυτές οδήγησαν στην διελεύκανση της σημασίας της στεροειδομής και των πλαγίων ομάδων των στεροειδών στην ορμονική δραστηριότητα, σημαντικό δε ρόλο στις μελέτες αυτές έπαιξαν οι δοκιμασίες σε πειραματόζωα.

Η διατύπωση της υποθέσεως της δράσεως των στεροειδών ορμονών στο επίπεδο της εκφράσεως των γενετικών πληροφοριών (από τις πρώτες, σε παγκόσμια κλίμακα, σχετικές εργασίες είναι αυτή που δημοσιεύτηκε στα Χημικά Χρονικά προ 35 περίπου ετών από τους Ρ. Karlson και Κ. Ε. Σέκερη (1)), ήταν το έναυσμα για την μελέτη της δράσεως των ορμονικών στεροειδών στο μοριακό επίπεδο, με αποτελέσματα, που υπήρξαν καταλυτικά, τόσο για την εισαγωγή in vitro συστημάτων ελέγχου της δραστηριότητας συνθετικών στεροειδών όσο και για τον σχεδιασμό (modeling) νέων ενώσεων με αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση.

Μηχανισμός δράσεως των στεροειδών ορμονών

Η στεροειδής ορμόνη εισέρχεται στο κύττα-

ρο-στόχο, με τρόπο που ακόμη δεν έχει πλήρως διελευκανθεί - παθητική διάχυση ή ενεργητική μεταφορά-, και δεσμεύεται με μεγάλη συγγένεια και εξειδίκευση σε ένα πρωτεϊνικό μόριο, τον ορμονικό υποδοχέα. Η ανακάλυψη του μορίου αυτού από τους Gorski και συνεργάτες (2) και από τον Jensen και συνεργάτες (3) υπήρξε θεμελιακή, καθότι αποδείχθηκε ότι ο υποδοχέας παίζει πρωταρχικό ρόλο στην ορμονική δράση. Ο υποδοχέας αφού ενωθεί με την ορμόνη, «ενεργοποιείται», δηλαδή αποκτά ικανότητα δεσμεύσεως σε ειδικές θέσεις του DNA, αλληλεπιδρώντας δε με άλλα μόρια που συμμετέχουν στην διεργασία της μεταγραφής, οδηγεί στην διέγερση (ή καταστολή) της μεταγραφής συγκεκριμένων γονιδίων και την επακόλουθη αντίστοιχη μεταβολή στην βιοσύνθεση πρωτεϊνών (ενζύμων, δοκιμών πρωτεϊνών, αυξητικών παραγόντων, παραγόντων διαφοροποίησης, κ.α). Με τον τρόπο αυτό, δηλαδή μέσω επίδρασεως στην έκφραση των γενετικών πληροφοριών, εκδηλώνουν οι ορμόνες την βιολογική τους δράση (4,5) (Εικ. 1).



Εικ. 1: Μηχανισμός δράσεως στεροειδών ορμονών

Η ορμόνη δεσμεύεται ενδοκυτταρικά στον αντίστοιχο υποδοχέα, προκαλεί την απομάκρυνση των συνοδών πρωτεϊνών του, εν συνεχεία διμερίζεται ο υποδοχέας και δεσμεύεται στο DNA. Με τον τρόπο αυτό επηρεάζεται η μεταγραφή γονιδίων και η πρωτεϊνοσύνθεση (κατά Karlson).

Δομή και λειτουργία των υποδοχέων στεροειδών ορμονών

Η απομόνωση των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών σε καθαρή κατάσταση και η έκλυση αντισωμάτων έναντι των υποδοχέων (6,7,8), οδήγησε στην κλωνοποίησή τους και την πλήρη διελεύκανση της δομής τους στο επίπεδο του γονιδίου και της πρωτεΐνης (9,10,11) καθώς και στην συ-

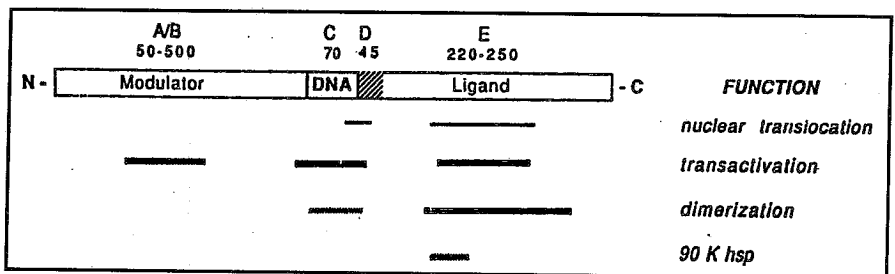
σχέση της δομής με τις διάφορες λειτουργίες του πρωτεϊνικού μορίου (12, 13, 14, 15).

Η βασική κατασκευή του μορίου του υποδοχέα δείχνεται στην εικόνα 2 στο παράδειγμα του υποδοχέα των γλυκοκορτικοειδών, του πρώτου υποδοχέα του οποίου διελευκάνθηκε η δομή, ισχύει δε σε γενικές γραμμές και για τους υποδοχείς των υπολοίπων στεροειδών ορμονών καθώς και για άλλα ρυθμιστικά μόρια (υπεροικογενεία υποδοχέων) όπως του ρετινοϊκού οξέως, της βιταμίνης D, της θυροξίνης και υποδοχέων, ο διεγέρτης των οποίων δεν έχει ακόμη ανευρεθεί («ορφανοί» υποδοχείς).

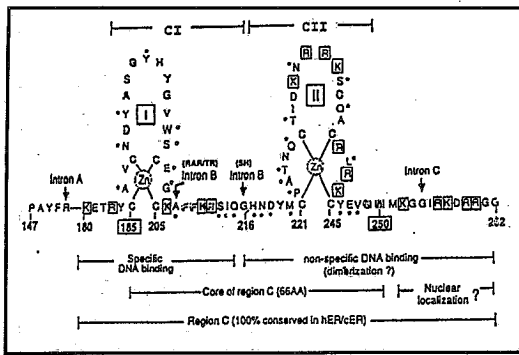
Οι κύριες περιοχές του μορίου είναι α) η περιοχή δεσμεύσεως της ορμόνης, στο καρβοξυλικό τμήμα του μορίου, β) η περιοχή αλληλεπιδράσεως με το DNA, στο μεσαίο τμήμα του μορίου, γ) η περιοχή αλληλεπιδράσεως με άλλα ρυθμιστικά μόρια, στο αμινοτελικό άκρο του μορίου και σε άλλες θέσεις, δ) περιοχές απαραίτητες για την μετατόπιση στον πυρήνα, ε) περιοχή διμερισμού του μορίου και στ) η περιοχή δεσμεύσεως της 90K πρωτεΐνης του θερμικού σοκ.

Η διαπίστωση της σχέσεως -δομής- λειτουργίας των υποδοχέων έγινε με πειράματα ενζυμικής διασπάσεως της πρωτεΐνης και ελέγχου των επί μέρους λειτουργιών των θραυσμάτων, με πειράματα επιμολύνσεως κυττάρων με Receptor -cDNA, καθώς και με πειράματα in vitro συνθέσεως υποδοχέων με το αντίστοιχο Receptor-mRNA.

Η περιοχή δεσμεύσεως της ορμόνης προς το καρβοξυλικό τμήμα του υποδοχέα φαίνεται να είναι υδρόφοβη. Με πειράματα ομοιοπολικής διασυνδέσεως ορμόνης με αμινοξικά κατάλοιπα της πρωτεΐνης έχουν διαπιστωθεί αμινοξέα που συμμετέχουν στην αλληλεπίδραση ορμόνης- υποδοχέα (16). Από τέτοιες μελέτες, καθώς και από ανάλογες σε ένζυμα που συμμετέχουν στον μεταβολισμό στεροειδών ορμονών, καθώς και σε μεταφορικές πρωτεΐνες αίματος στεροειδών ορμονών, έχει προταθεί συναινετική αλληλουχία για την θέση δεσμεύσεως της ορμόνης στους υποδοχείς. Η περιοχή συνδέσεως με την ορμόνη φαίνεται να έχει πολύ-



Εικ. 2: Δομή υποδοχέα γλυκοκορτικοειδών (κατά Beato)
Δείχνονται οι διάφορες λειτουργικές περιοχές του μορίου.



Εικ. 3: Υποθετική δομή του ανθρώπινου οιστρογονικού υποδοχέα στην περιοχή δεσμεύσεως στο DNA (περιοχή C, αμινοξέα 180-262) (κατά Chambon)

CI = πρώτος δάκτυλος Zn

CII = δεύτερος δάκτυλος Zn

Με αστερίσκο δείχνονται τα αμινοξέα που διαφέρουν μεταξύ υποδοχέα οιστρογόνου και γλυκοκορτικοειδών. Εντός τετραγώνου είναι τα βασικά αμινοξέα. Τα βέλη δείχνουν τις θέσεις εσώνων (introns) στο αντίστοιχο γενωμικό DNA (SH= οικογένεια στεροειδών υποδοχέων, RAR/TR= οικογένεια υποδοχέων ρετινικού οξέος θυροξίνης) hER = ανθρώπινος οιστρ. υποδοχέας, cER = οιστρ. υποδοχέας κοτόπουλου.

πλοκή δομή που αναλύεται με πειράματα μεταλλάξεων του υποδοχέα. Οι εργασίες αυτές βρίσκονται σε εξέλιξη.

Η περιοχή ρυθμίσεως της μεταγραφής βρίσκεται προς το αμινοτελικό άκρο, όμως και περιοχές του καρβοξυλικού τμήματος του μορίου είναι σημαντικές για την λειτουργία αυτή. Φαίνεται ότι η αλληλεπίδραση των περιοχών αυτών με παράγοντες μεταγραφής είναι ο κύριος τρόπος επεμβάσεως στην μεταγραφική διεργασία.

Η περιοχή που έχει μελετηθεί πιο λεπτομερώς είναι αυτή που δεσμεύεται στο DNA (Εικ. 3). Η δομή της περιοχής αυτής παρουσιάζει τους χαρακτηριστικούς, για πολυπεπτιδικές αλυσίδες που αλληλεπιδρούν με DNA, δακτύλους Zn.

Οι υποδοχείς δεσμεύονται σε θέσεις του DNA που έχουν λεπτομερώς περιγραφεί (17,18). Ο πίνακας 1 δείχνει την νουκλεοτιδική αλληλουχία των περιοχών αυτών οι οποίες ονομάζονται ορμονοα-

	1 2 3 4 5 6	11 13 15
	10 12 14	
1. GRE (+)	GGTACAnnnTGTTCT	
2. PRE	"	
3. ARE	"	
4. MRE	"	
5. ERE	AGGTCAnnnTGACCT	
6. EcRE	AGGGTTnnnTGCACT	
6. TRE	TCAGGTC---TGACCTGA	
7. RRE	"	

ΠΙΝ.1 Συναινετικές αλληλουχίες των ορμονοανταποκρινόμενων στοιχείων (Hormone Response Elements)

1. GRE = των γλυκοκορτικοειδών
2. PRE = της προγεστερόνης
3. ARE = των ανδρογόνων
4. MRE = των αλατοκορτικοειδών
5. ERE = των οιστρογόνων
6. TRE = των ορμονών του θυροειδούς
7. RRE = του ρετινικού οξέος

ναποκρινόμενα στοιχεία (hormone responsive elements, HRE) και παριστάνουν ορμονοεξαρτώμενους ενισχυτές της μεταγραφής.

Η ύπαρξη των HRE's στην περιοχή του αντίστοιχου γονιδίου, καθιστά το γονίδιο δυνάμιστα ορμονοεξαρτώμενο.

Ο υποδοχέας σε κύτταρο το οποίο δεν βρίσκεται υπό ορμονική επίδραση είναι συνδεδεμένος με μια σειρά άλλων πολυπεπτιδίων, όπως με την 90K πρωτεΐνη του θερμικού σοκ, μια πρωτεΐνη με μοριακό βάρος 56 K και ένα μικρότερο πολυπεπτιδίδιο 14 K (19), και χαλαρότερα, με την 70 K πρωτεΐνη του θερμικού σοκ.

Ο υποδοχέας υπό την μορφή αυτή δεν μπορεί να συνδεθεί με το DNA. Η δέσμευση της ορμόνης στον υποδοχέα οδηγεί σε διασπαση του συμπλέγματος του υποδοχέα με τις προαναφερθείσες πρωτεΐνες, ο δε απελευθερούμενος υποδοχέας, σε μορφή διμερούς (20), είναι σε θέση να αλληλεπιδράσει με τα HRE's του DNA λόγω «αποκαλύψεως» της θέσεως αλληλεπιδράσεως του με το DNA. Κρυσταλλογραφικές μελέτες συμπλόκων HRE's με την περιοχή του υποδοχέα που δεσμεύεται στο DNA έχουν οδηγήσει σε λεπτομερείς γνώσεις ως προς ποιές ομάδες της πρωτεΐνης αλληλεπιδρούν με τα νουκλεοτιδία των HRE's. Η δέσμευση ορμόνης - υποδοχέα στην μεν περίπτωση των γλυκοκορτικοειδών γίνεται στο κυτταρόπλασμα, ενώ για τις άλλες ορμόνες, στον πυρήνα, όπου, ανατομολογικά, εντοπίζεται ο μη ενεργοποιημένος υποδοχέας ως σύμπλοκο με τις συνοδές πρωτεΐνες.

Επιπτώσεις της διευλεγκάνσεως των μοριακών μηχανισμών δράσεως των στεροειδών ορμονών στον έλεγχο συνθετικών αγωνιστών/ανταγωνιστών στεροειδών ορμονών και στον σχεδιασμό - συνθέσεως νέων δραστικών μορίων

Η ιδιότητα του ορμονοϋποδοχέα να δεσμεύει την αντίστοιχη ορμόνη με μεγάλη εξειδίκευση και συγγένεια έχει βρει ευρεία εφαρμογή στον έλεγχο συνθετικών χημικών ενώσεων ως αγωνιστών ή ανταγωνιστών στεροειδών ορμονών. Η μέθοδος βασίζεται στον ανταγωνισμό από την προς μελέτη χημική ουσία της δεσμεύσεως ραδιενεργά σημασμένης ορμόνης σε παρασκευάσματα υποδοχέα. Οι μελέτες αυτές συμπληρώνονται με την εισαγωγή συστημάτων επιμολυμένων κυττάρων με χημικά γονίδια, η έκφραση των οποίων είναι ορμονοεξαρτώμενη (π.χ. γονίδια των οποίων η ρυθμιστική περιοχή φέρνει HRE και η δε δομική κωδικεύει πρωτεΐνες οι οποίες εύκολα μετρούνται, π.χ. την ακετυλοτρανσφεράση της χλωραμφαινικόλης - «CAT»). Η διέγερση της εκφράσεως της CAT στο επιμολυμένο κύτταρο από το συνθετικό στεροειδές είναι δείγμα ότι αυτό έχει ορμονική δράση.

Η γνώση της πρωτοταγούς δομής των ορμονοϋποδοχέων καθώς και πειραματικά δεδομένα

που έχουν συλλεγεί είτε με πειράματα μεταλλάξεως είτε με κρυσταλλογραφία ακτίνων Χ ή με άλλες φυσικοχημικές μεθόδους, έχουν οδηγήσει στην δημιουργία προτύπων της τρισδιάστατης δομής του μορίου των υποδοχέων με ιδιαίτερη έμφαση στις περιοχές που είναι σημαντικές για την αλληλεπίδραση με την ορμόνη. Οι γνώσεις αυτές αξιοποιούνται σήμερα για τον σχεδιασμό χημικών παραγόντων με πιθανή ορμονική δράση.

Επίλογος

Ο συνεχιζόμενος εμπλουτισμός των γνώσεων μας σχετικά με τον μοριακό τρόπο δράσεως των στεροειδών ορμονών συνεχώς ανοίγει νέους δρόμους στην φαρμακευτική αξιοποίηση των καινούργιων δεδομένων. Στο άρθρο αυτό έγινε αναφορά σε δύο πλευρές του προβλήματος: στον έλεγχο της δραστηριότητας νέων συνθετικών προϊόντων με πιθανή αγωνιστική/ανταγωνιστική δράση στεροειδών ορμονών και στον σχεδιασμό τέτοιων προϊόντων με βάση την γνώση της δομής του μορίου του υποδοχέα. Η πρόοδος και στους δύο αυτούς τομείς, λόγω της ταχύτητας με την οποία προχωρεί η έρευνα στην μοριακή ενδοκρινολογία, αναμένεται να είναι σημαντική, έτσι ώστε να προστεθούν στα ήδη υπάρχοντα στεροειδή, με φαρμακευτική δράση σε όλα σχεδόν τα συστήματα του οργανισμού και νέες πιο δραστικές αλλά και λιγότερο επιβλαβείς συνθετικές ενώσεις.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Γίνεται ανάπτυξη του σήμερα αποδεκτού μοριακού μηχανισμού δράσεως των στεροειδών ορμονών μέσω ορμονικών υποδοχέων και ρυθμίσεως της εκφράσεως των γενετικών πληροφοριών, καθώς και μερικών από τις επιπτώσεις αυτών των γνώσεων στον έλεγχο και τον σχεδιασμό χημικών ενώσεων με αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση προς τις στεροειδείς ορμόνες.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. P. Karlson και K.E. Σέκερης, Μια νέα υπόθεση περί του βιοχημικού τρόπου δράσεως των ορμονών. Χημικά Χρονικά 28A, 36, (1963).
2. J. Gorski, D. Toft, G.M. Shyamala, D. Smith and A. Notides. Hormone receptors: Studies on the interaction of estrogen with the uterus. Recent Progr. Horm. Res. 24, 45-80 (1968).
3. E.V. Jensen, T. Suzuki, T. Kawashima, W.E. Stumpf, P.W. Jungblut and E.R. Dessombre: A two-step mechanism for the interaction of estradiol with rat uterus. Proc. Nat. Acad. Sci. 59, 632-637 (1968).
4. P. Karlson. New concepts on the mode of action of steroid hormones. Persp. Biol. Med. 6, 203-214 (1963).
5. P. Karlson and C.E. Sekeris. Biochemical mechanisms of Hormone Action. Acta Endocrin. 53, 505-518 (1966)
6. M.V. Govindan and C.E. Sekeris. Purification of two dexamethasone binding proteins from rat liver cytosol. Europ. J. Biochem. 89, 95-104 (1978).
7. N.G. Tsawdaroglou, M.V. Govindan, W. Schmid and C.E. Sekeris: Dexamethasone

binding proteins in cytosol and nucleus of rat thymocytes. *Europ. J. Biochem.* 114, 305-313 (1981).

8. O. Wrangé, S. Okret, M. Radojcic, J. Carlstedt-Duke and J.A. Gustafsson: Characterization of the purified activated glucocorticoid receptor from rat liver cytosol. *J. Biol. Chem.* 259, 209-215 (1984).
9. S.M. Hollenberg, C. Weinberger, E.S. Ong, G. Cerelli, A. Oro, R. Lebo, E.B. Thompson, M.G. Rosenfeld and R.M. Evans: Primary structure and expression of a functional human glucocorticoid receptor cDNA. *Nature* 318, 635-641 (1985).
10. S. Green, P. Walter, V. Kumar, A. Krust, J.M. Bornet, P. Argos and P. Chambon: Human estrogen receptor cDNA: Sequence, expression and homology to v-erbA. *Nature* 320, 134-139. (1986).
11. J.L. Arriza, C. Weinberger, G. Cerelli, T.M. Glaser, B.L. Handelin, D.E. Housman and R.M. Evans: Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: Structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor. *Science* 237, 268-275 (1987).
12. S. Rusconi and K.R. Yamamoto: Functional dissection of the hormone and DNA binding activities of the glucocorticoid receptor. *EMBO. J.* 6, 1309-1315 (1987).
13. L. Tora, H. Gronemeyer, B. Turcotte, M.P. Gaub and P. Chambon: The N-terminal region of the chicken progesterone receptor specifies target gene activation. *Nature* 333, 185-188 (1988).
14. M. Beato. Gene Regulation by Steroid Hormones. *Cell* 56, 335-344 (1989).
15. M. G. Parker. Structure and function of nuclear hormone receptors. *Cancer Biol.* 1, 81-87 (1990).
16. L.I. Smith, J.E. Bodivell, D.B. Mendel, T. Ciardelli, W.G. North and A. Munck: Identification of cysteine-644 as the covalent site of attachment of dexamethasone -21-mesylate to murine glucocorticoid receptors in WEH1-7 cells. *Biochemistry* 27, 3747-3753 (1988).
17. S. Geisse, G. Scheidereit, H.M. Westphal, N.E. Hynes, B. Groner and M. Beato: Glucocorticoid receptors recognize DNA sequences in and around murine mammary tumor virus DNA. *EMBO J.* 1, 1613-1619 (1982).
18. C. Scheidereit and M. Beato. Contacts between receptor and DNA double helix with a glucocorticoid regulatory element of mouse mammary tumor virus. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 81, 3029-3033 (1984).
19. M.N. Alexis, I. Mavridou and D.J. Mitsiou: Subunit composition of the untransformed glucocorticoid receptor in the cytosol and in the cell. *Eur. J. Biochem.* 204, 75-84 (1992).
20. V. Kumar and P. Chambon: The estrogen receptor binds tightly to its responsive element as a ligand-induced homodimer. *Cell* 55, 145-156 (1988).

Νέα φάρμακα στην ογκολογία

Dr Βασίλης Μπαρμπούνης
Παθολόγος - Ογκολόγος
Νοσοκομείο «Ο ΑΓΙΟΣ ΣΑΒΒΑΣ»

Εισαγωγή

Ενας μεγάλος αριθμός των χημειοθεραπευτικών φαρμάκων προέρχεται από φυσικές πηγές, ενώ τα υπόλοιπα συντίθενται στο εργαστήριο από μεταβολές προϋπαρχόντων ή νέο σχεδιασμό.

Η αύξηση των γνώσεών μας τα τελευταία χρόνια στη μοριακή βιολογία έχει δημιουργήσει μοριακά μοντέλα βάσει των οποίων θα μπορέσουν να αναπτυχθούν με τη βοήθεια ηλεκτρονικών υπολογιστών νέα συνθετικά παράγωγα.

Τα κυριότερα καινούργια αντινεοπλασματικά φάρμακα είναι τα εξής:

1. Τα νέα αλκαλοειδή της Βίνκας και τα παράγωγά τους
2. Η Ταξόλη και οι Ταξάνες
3. Οι αναστολείς της Τοποϊσομεράσης I
4. Τα ανάλογα των ανθρακυκλινών
5. Οι Ανθρακυραζόλες
6. Οι νέοι αντιμεταβολίτες
7. Οι νεότεροι αντιγαγγιονίτες του φυλλικού οξέος
8. Το Trans - Ρετινικό οξύ και οι παράγοντες διαφοροποίησης

Τα αλκαλοειδή της Βίνκας και τα νεότερα παράγωγα

Από το 1959 μέχρι και σήμερα χρησιμοποιού-

νται τρία αλκαλοειδή, η βινκριστίνη, η βινμπλαστίνη, και η βινδεσίνη.

Το βασικό μόριο των αλκαλοειδών της Βίνκας αποτελείται από δύο βασικά τμήματα: Το τμήμα πολλαπλών δακτυλίων που λέγεται καθαρανθίνη, και ένα άλλο ανάλογο τμήμα δακτυλίων που λέγεται Βινδολίνη.

Η τροποποίηση του μορίου του αλκαλοειδούς της Βίνκας σε ένα από τα δύο τμήματα, έχει σαν άμεσο αποτέλεσμα τη δημιουργία παραγώγων με τρόπο δράσης την αναστολή της δημιουργίας των μικροσωληναρίων, με αποτέλεσμα την αναστολή της κυτταρικής διαίρεσης στη μετάφραση.

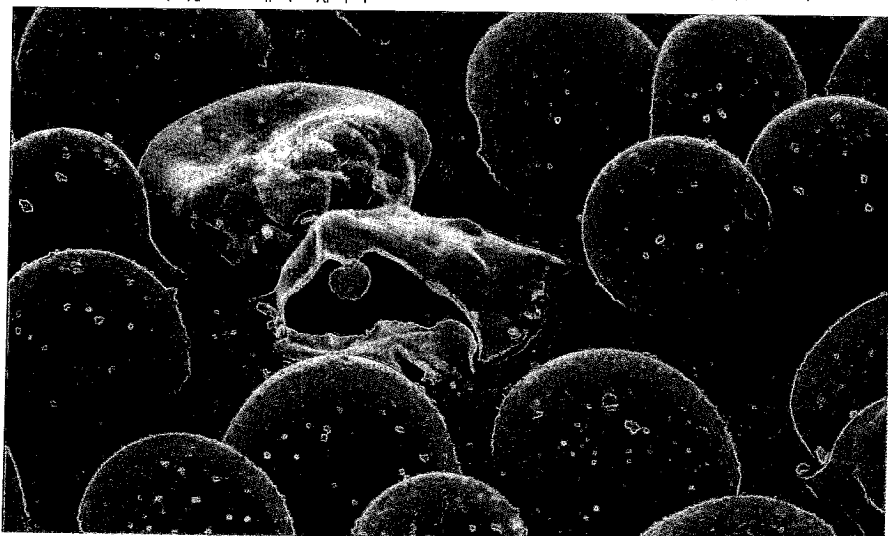
A. Βινορελμπίνη

Η Βινορελμπίνη (Navelbine) βρίσκεται ήδη σε κλινικές δοκιμές φάσεως II και III. Μελέτες του φαρμάκου στο εργαστήριο έδειξαν ότι υπάρχουν και άλλοι μηχανισμοί αντίστασης κατά του φαρμάκου εκτός από την πολλαπλή αντίσταση (MDR).

Η Βινορελμπίνη είναι δραστική κατά του καρκίνου του μαστού (ανταπόκριση 40% περίπου), και κατά του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (ανταποκρίσεις 25-45%). Ανταποκρίσεις έχουν παρατηρηθεί επίσης στη νόσο του Hodgkin και Non-Hodgkin λεμφώματα, καθώς και σε θεωρούμενες ως χημειοανθεκτικές νεοπλασίες όπως ο καρκίνος του οισοφάγου, του ορθού και του τραχήλου της μήτρας. Σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, η βινορελμπίνη σε συνδυασμό με αδριαμικίνη ως πρώτη γραμμή θεραπείας, έδωσε ανταποκρίσεις (πλήρεις και μερικές) 74%. Σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική νόσο του Hodgkin η βινορελμπίνη σε συνδυασμό με ιφροσφαμίδη, ετοποσίδη, και μεθυλ-GAG έδωσε ανταποκρίσεις σε ποσοστό 86%. Οι κυριότερες παρενέργειες της βινορελμπίνης είναι η λευκοπενία, η αλωπεκία, η βλεννογονίτιδα, η δυσκοιλότητα, η φλεβίτιδα και σπανίως η νευροπάθεια.

B. Βινξαλτίνη

Η βινξαλτίνη θεωρείται ως η πλέον δραστική από τα νεότερα αλκαλοειδή της Βίνκας. Πιθανώς



η αιτία της μεγαλύτερης αντινεοπλασματικής δράσης της βινεζαλτίνης οφείλεται στην αυξημένη ενδοκυττάρια συγκέντρωση του φαρμάκου. Μελέτες σε κυτταρικές σειρές έδειξαν ότι η βινεζαλτίνη είναι πολύ ισχυρότερη από τη βινκριστίνη, βινμπλαστίνη και βινδεοΐνη. Ηδη το φάρμακο ελέγχεται και σε μελέτες φάσης II.

Γ. Ριζοξίνη

Το φάρμακο αυτό έχει μικρές μόνο ομοιότητες με τα αλκαλοειδή της Βίνκας. Το εξετάζουμε όμως σ' αυτή την κατηγορία γιατί έχει παρόμοιο μηχανισμό δράσης δηλαδή αναστέλλει την οργάνωση των μικροσωληναρίων. Προέρχεται από το μύκητα *Rhizopus chinensis*. Δεν έχει διασταυρούμενη ανοχή με την βινκριστίνη. Η ριζοξίνη δεσμεύει τη β-τουμπουλίνη. Το φάρμακο μελετάται στις ΗΠΑ αλλά και στην Ευρώπη σε μελέτες φάσεως I και II κυρίως εναντίον του καρκίνου του μαστού.

Η Ταξόλη και οι νέες ταξάνες

Η ταξόλη ανακαλύφθηκε στο NCI (Εθνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο) στα πλαίσια ενός γιγαντιαίου ερευνητικού προγράμματος κατά το οποίο χιλιάδες ουσίες προερχόμενες από φυσικές πηγές ελέγχονταν ως προς την ύπαρξη αντινεοπλασματικής δράσης μεταξύ 1950 και 1980. Ο Wani και οι συνεργάτες του, απομόνωσαν την ταξόλη από το εκχύλισμα του κορμού του δένδρου *Taxus brevifolia* που ευδοκίμει στο Βορειοδυτικό Ειρηνικό Ωκεανό. Η χημική δομή της αποτελείται από ένα δακτύλιο ταξάνης συνδεδεμένο με ένα τετραμελή οξετανικό δακτύλιο και μία εσωτερική πλευρική άλυσο. Η κύρια δράση της ταξόλης συνίσταται στην προώθηση και σταθεροποίηση της αναδιάταξης των μικροσωληναρίων τα οποία είναι απαραίτητα για τη σωστή λειτουργία της μιτωτικής ατράκτου, με αποτέλεσμα τη διατήρηση του σχήματος, της κινητικότητας και τη σταθεροποίηση του κυττάρου. Το μικροσωληναριακό σύστημα είναι επίσης υπεύθυνο για την επικοινωνία μεταξύ των κυτταρικών υποδοχέων της μεμβράνης του κυττάρου και του πυρήνα σε ορισμένα είδη κυττάρων. Ο μηχανισμός της ταξόλης είναι αντίθετος αυτής των αλκαλοειδών της Βίνκας που αναστέλλουν ουσιαστικά την αναδιάταξη των μικροσωληναρίων.

Ταξόλη

Η ταξόλη βρέθηκε εκ νέου στο προσκήνιο της έρευνας για νέα αντινεοπλασματικά φάρμακα στα μέσα της δεκαετίας του 1970 όταν διαπιστώθηκε δραστηριότητα του φαρμάκου σε ανθεκτικές κυτταρικές σειρές μελανώματος. Η ταξόλη δεν είναι υδροδιαλυτή για να μπορεί να χορηγηθεί ενδοφλέβια, συνδυάστηκε με ένα έκδοχο που αποτελείται κατά 50% από αιθανόλη και 50% από κρεμοφόρη (*Cremophor EL*). Η κρεμοφόρη η οποία προέρχεται από το καστορέλαιο χορηγούμενη σε πειραματόζωα, προκαλεί σημαντικές παρενέργειες, κυρίως αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σε μελέτες φάσης I που άρχισαν το 1984 οι κύριες παρενέργειες της ταξόλης που παρατηρήθηκαν ήταν οι α-

ντιδράσεις υπερευαισθησίας τύπου I, η ουδετεροπενία, η βλεννογονίτιδα, η περιφερική νευροτοξικότητα και η καρδιοτοξικότητα, η οποία εκδηλώνεται κυρίως με διαταραχές του ρυθμού. Οι σοβαρές αναφυλακτικές αντιδράσεις του φαρμάκου που παρατηρήθηκαν ήταν η υπόταση, η δύσπνοια με βρογχόσπασμο και αγγειοοίδημα και θεωρήθηκε ότι οφείλετο στη μαζική απελευθέρωση ισταμίνης και αγγειοδιασταλτικών ουσιών. Οι αντιδράσεις αυτές μειώνονται σημαντικά με παρατεταμένη 24ωρη ή και 3ωρη χορήγηση του φαρμάκου, αλλά κυρίως με προφυλακτική αγωγή με δεξαμεθαζόνη, διφαινυδραμίνη και σιμετιδίνη. Η ουδετεροπενία είναι η κύρια περιοριστική της δόσης του φαρμάκου τοξικότητα και εμφανίζεται συνήθως σε δόσεις της τάξης των 200-250 mg/m², ενώ η θρομβοπενία και η αιμιαία εμφανίζονται ολιγότερο συχνά. Με τη βοήθεια των αυξητικών παραγόντων των κοκκιοκυττάρων η ουδετεροπενία δεν αποτελεί σημαντικό πρόβλημα, με αποτέλεσμα την εντατικοποίηση της δόσολογίας και πιθανώς βελτίωση των ανταποκρίσεων.

Σε μελέτες φάσεως II παρατηρήθηκε σημαντική δράση της ταξόλης κατά του προχωρημένου καρκίνου των ωθηκών. Διάφοροι ερευνητές από την Αμερική, Καναδά και Ευρώπη ανακοίνωσαν πολύ ικανοποιητικά ποσοστά ανταπόκρισης σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο των ωθηκών με ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ 30 και 50%. Το φάρμακο ήταν δραστικό ακόμα και σε ασθενείς που είχαν λάβει χημιοθεραπεία. Ακολούθως η ταξόλη χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με σισπλατίνη σε μελέτες φάσης II κατά του προχωρημένου καρκίνου των ωθηκών. Ο κύριος περιοριστικός της δόσης παράγον ήταν η ουδετεροπενία. Φαίνεται πως δεν υπάρχει κοινή διασταυρούμενη ανοχή μεταξύ της σισπλατίνης, ντοξορουμπικίνης και ταξόλης. Η χορήγηση αυξητικών παραγόντων επέτρεψε την αύξηση της δόσης της ταξόλης μέχρι 250 mg/m² σε συνδυασμό με σισπλατίνη (75 mg/m²). Θεωρείται σημαντική και είναι υπό διερεύνηση και η ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση του φαρμάκου. Ερευνητικά κέντρα που ασχολούνται με το γυναικολογικό καρκίνο, έχουν αρχίσει μελέτες με ενδοπεριτοναϊκή ταξόλη. Η ταξόλη παρουσιάζει επίσης σημαντική δράση κατά του καρκίνου του μαστού. Μελέτες φάσης II χρησιμοποιώντας την ταξόλη σαν μονοθεραπεία σε δόσεις 200-250 mg/m² και σε συνδυασμό με αυξητικούς παράγοντες, είχαν ποσοστά ανταπόκρισης μεταξύ 56% και 62%. Όλοι οι ασθενείς ήταν προθεραπευμένοι. Η ταξόλη φαίνεται ότι είναι δραστική κατά του μικροκυτταρικού και μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι είναι αποτελεσματική και στον καρκίνο της κεφαλής και του τραχήλου.

Ταξοτέρη

Προέρχεται από τις βελόνες του ευρωπαϊκού δένδρου *Taxus baccata* και αποτελεί ημισυνθετική ουσία. Έχει παρόμοιο μηχανισμό δράσης με την ταξόλη. Φαίνεται πως είναι δραστικότερη ουσία από την ταξόλη αλλά έχει και μικρότερη μέγιστη ανεκτή δόση. Η ταξοτέρη όπως και η ταξόλη, παρουσιάζει αναφυλακτικές αντιδράσεις, οι οποίες

όμως είναι ηπιότερες και οφείλονται είτε στην ουσία αυτή καθ' εαυτή, είτε στο έκδοχό της. Άλλες τοξικότητες που έχουν περιγραφεί είναι η περιοριστική της δόσης μυελοτοξικότητα, η αλωπεκία, η βλεννογονίτιδα, επώδυνο κηλδοβλατιδώδες - πομφολυνώδες εξάνθημα, η ναυτία, οι έμετοι και η διάρροια, αλλά κυρίως τα οίδημα των κάτω άκρων και η ορογονίτιδα. Η προθεραπεία με στεροειδή και αντιταμινικά φαίνεται πως ελαττώνει τη συχνότητά τους αλλά σε αθροιστική δόση > 400 mg / m² δεν είναι δυνατόν να αποτρέψει την εμφάνισή τους.

Αναστολείς της τοποϊσομεράσης I

Πρόκειται για σχετικά νέα κατηγορία αντινεοπλασματικών παραγόντων με σημαντική δράση σε εργαστηριακά μοντέλλα και πολυκλινικές μελέτες. Προέρχονται από την καμποθεκίνη, ουσία που απομονώθηκε από το κινέζικο φυτό *Camptotheca acuminata* από τον Wall και τους συνεργάτες τους το 1966. Το κύριο πρόβλημα του φαρμάκου που καθυστέρησε τις μελέτες ήταν η μυελοκαταστολή και κυρίως η αιμορραγική κυστίτιδα. Η σχετική πενία νέων αντινεοπλασματικών φαρμάκων αλλά και η καλύτερη κατανόηση του μηχανισμού δράσης αυτών των παραγόντων έδωσε τα τελευταία δεκαπέντε χρόνια νέα ώθηση. Εν συντομία στον πυρήνα του κυττάρου υπάρχουν οι τοποϊσομεράσες, οι οποίες είναι ένζυμα που ελέγχουν τη τοπολογία του DNA. Η κατηγορία I (τοποϊσομεράσες I) τη μία έλικα του DNA, η κατηγορία II (τοποϊσομεράσες II) και τις δύο έλικες μέσω παροδικών σχάσεων. Κατά την εξέλιξη μίας παροδικής σχάσης του DNA το ένζυμο (μία τοποϊσομεράση) και το διάμεσο DNA δημιουργούν ένα σύμπλοκο το οποίο καλείται σύμπλοκο σχάσεως. Η φάση των αναστολέων των τοποϊσομερασών έγκειται στο ότι έχουν τη δυνατότητα να σταθεροποιούν αυτά τα σύμπλοκα σχάσεως και έτσι να παραμένει το DNA στη διασπασμένη του μορφή, γεγονός που παρεμποδίζει την ενδοκυττάρια σύνθεση τόσο του DNA όσο και του RNA.

Δύο είναι οι κυριότεροι εκπρόσωποι των αναστολέων της τοποϊσομεράσης I: η τοποτεκάνη και η ιρινοτεκάνη. Η τοποτεκάνη είναι ημισυνθετική καμποθεκίνη, η οποία μέσω του προαναφερθέντος μηχανισμού αναστολής της τοποϊσομεράσης I, προκαλεί βλάβη στο DNA των κυττάρων στη φάση S. Το φάρμακο είναι δραστικό σε καρκίνο των ωθηκών και μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος, ενώ το σημαντικότερο είναι ότι έχουν παρατηρηθεί ανταποκρίσεις σε αρρώστους με καρκίνο του οισοφάγου και του παχέος εντέρου. Η περιορίζουσα την δόση τοξικότητα είναι η ουδετεροπενία και σε μικρότερο βαθμό η θρομβοπενία. Η ιρινοτεκάνη (CPT-11) είναι ανάλογο της καμποθεκίνης που αναπτύχθηκε κύρια στην Ιαπωνία. Ουσιαστικά πρόκειται για προφάρμακο, αφού ο μεταβολίτης της είναι κατά πολύ ισχυρότερος της μητρικής ουσίας. Το φάρμακο είναι αποτελεσματικό εναντίον του καρκίνου του πνεύμονα, μικροκυτταρικού και μη μικροκυτταρικού, του παχέος εντέρου και του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Το φάρμακο μπορεί να συνδυασθεί και με άλλους παράγοντες που δεν παρουσιάζουν δια-

σταρούμενη αντίσταση όπως σισπλατίνη ή και 5-φλουορουρακίλη.

Ανάλογα των ανθρακυκλίνων

Τα κυριώτερα προβλήματα που συνδέονται με τη χορήγηση των ανθρακυκλίνων είναι ότι η οδός χορήγησης είναι μόνο η ενδοφλέβια, τυχόν εξαγγελίωση του φαρμάκου προκαλεί σοβαρά εγκαύματα. Η αλωπεκία και η έμεση, αλλά το πλέον σοβαρό είναι η αθροιστική καρδιοτοξικότητα. Οι προσπάθειες λοιπόν βελτίωσης έχουν δύο στόχους: α) τη μείωση της καρδιοτοξικότητας και β) την από του στόματος χορήγηση. Η επιρουμπικίνη έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με την αδριαμικίνη ενώ παρουσιάζει καρδιοτοξικότητα σε διπλάσια αθροιστική δόση από την αδριαμικίνη. Το φάσμα των ευαίσθητων όγκων στο φάρμακο είναι παρόμοιο με της αδριαμικίνης. Στη χώρα μας κυκλοφορεί από μακρού, αλλά στις ΗΠΑ δεν έχει πάρει ακόμα έγκριση από το FDA.

Η ιδιαιδίτικη παρασκευάστηκε στα εργαστήρια της Farmitalia το 1976 από τον Aramone και τους συνεργάτες του. Το κύριο πλεονέκτημά της φαίνεται πως είναι η δυνατότητα χορήγησης από του στόματος ενώ υπάρχει και η ενδοφλέβια μορφή, η ισοτοξική αναλογία από του στόματος χορηγούμενη σε σχέση με την ενδοφλέβια είναι 3.5:1. Το φάρμακο είναι αποτελεσματικό έναντι της οξείας λευχαιμίας (μυελογενούς και λεμφοβλαστικής) και από τους συμπαγείς όγκους ανταποκρίσεις έχουν παρατηρηθεί στον καρκίνο του μαστού. Το φάρμακο είναι διαθέσιμο στην Ελληνική αγορά αλλά η τιμή του, συγκρινόμενο με τις άλλες ανθρακυκλίνες είναι αρκετά υψηλή.

Άλλες νεότερες ανθρακυκλίνες περιλαμβάνουν την AD-32, η οποία δεν προκαλεί χημικό έγκαυμα όταν εξαγγελθεί και η FCE 237δ2, η οποία φαίνεται πως είναι πολύ δραστηρότερη της αδριαμικίνης με μικρότερη σαφώς καρδιοτοξικότητα.

Οι Ανδραφυραζόλες

Πρόκειται για μία ομάδα αντινεοπλασματικών παραγόντων οι οποίοι έχουν χημική συγγένεια με τις ανθρακυκλίνες, αφού προέρχονται από τροποποίηση του αρχικού μορίου των ανθρακυκλίνων, αλλά έχουν τελείως διαφορετικό μηχανισμό δράσεως από τα αρχικά μόρια. Η αντινεοπλασματική τους δράση στηρίζεται στην αναστολή του ενζύμου τοποϊσομεράση II και όχι στο «intercalation» εκτός και εάν η προηγούμενη γνώση μας για το μηχανισμό δράσεως των ανθρακυκλίνων ήταν ατελής. Έχουν μειωμένη καρδιοτοξικότητα και αν αυτό οφείλεται στη μικρότερη παραγωγή ελεύθερων ριζών οξυγόνου, μένει να αποδειχθεί. Δεν έχουν διασταυρούμενη αντοχή με τις ανθρακυκλίνες και αυτό σημαίνει ότι η φαρμακευτική αντίσταση που αναπτύσσεται δεν συνδέεται με το φαινότυπο MDR, κάτι βέβαια που είναι πλέον γνωστό για τους αναστολείς των τοποϊσομερασών I και II.

Τα κυριότερα μέλη αυτής της ομάδας είναι η Λοσοξανθρόνη και η Πιροξανθρόνη. Η πρώτη έχει σημαντική δραστηριότητα στο μεταστατικό καρκίνο του μαστού παρόμοια με της αδριαμικίνης αλλά με σαφώς λιγότερες παρενέργειες, κυρίως ό-

σον αφορά την καρδιοτοξικότητα, την αλωπεκία και τη βλεννογονίτιδα. Αναμένοντας συγκριτικές μελέτες φάσεως III για να καταδειχθεί η υπεροχή του ενός ή του άλλου παράγοντα. Η Πιροξανθρόνη βρίσκεται στη φάση του εντατικού ελέγχου μελετών φάσεως II.

Αντιμεταβολίτες

Οι κυριώτεροι εκπρόσωποι αυτής της τάξεως αντινεοπλασματικών παραγόντων είναι τα ανάλογα των νουκλεοσιδίων, φλουοδαραβίνη, 2'-δεοξυμοφορμυκίνη, 2-χλωροδεσοεξαδενοσίνη. Τα φάρμακα αυτά έχουν δράση μόνο έναντι λεμφωμάτων και λευχαιμιών, ενώ είναι αναποτελεσματικά έναντι των συμπαγών-όγκων.

Η φλουοδαραβίνη παράγεται από τη φθορίωση της βινταραβίνης, είναι προφάρμακο αφού για να καταστεί δραστικό απαιτείται η μετατροπή του σε f-ara-ATP από την κινάση της δεοξυκυτιδίνης. Η δράση της ασκείται μέσω αναστολής της ριβονουκλεοτιδικής αναγωγής στα κύτταρα φάσεως S. Είναι φάρμακο με μυελοτοξικότητα και νευροτοξικότητα, χρήσιμο για τη χρόνια λεμφογενή λευχαιμία ως πρώτης ή και δεύτερης γραμμής χημειοθεραπείας. Το φάρμακο έχει δείξει αποτελεσματικότητα και στα λεμφώματα χαμηλού βαθμού κακοήθειας, στη νόσο του Waldenstrom, στη λευχαιμία εκ τριχαιτών κυττάρων και στα δερματικά λεμφώματα.

Η δεοξυμοφορμυκίνη σε αντίθεση με την προηγούμενη προέρχεται από τη φύση. Δρα και αυτή μέσω αναστολής της ριβονουκλεοτιδικής αναγωγής. Κύρια παρενέργεια είναι η νεφροτοξική της δράση και λιγότερο η μυελοκαταστολή. Θεωρείται φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία λευχαιμίας από τριχαιτά κύτταρα. Δράση επίσης έχει και έναντι της χρόνιας λεμφογενούς λευχαιμίας και πολύ ολιγότερη έναντι λεμφωμάτων και άλλων λεμφοεπιπλαστικών νόσων. Η χλωροδεσοεξαδενοσίνη έχει πολλαπλό και πολύπλοκο μηχανισμό δράσεως. Έχει το ίδιο φάσμα δραστηριότητας όπως οι προηγούμενοι παράγοντες, αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό.

Νεότεροι ανταγωνιστές φυλλικού οξέος

Οι κυριώτεροι εκπρόσωποι αυτής της τάξεως φαρμάκων είναι η Τριμετρεξάτη, η πιριπρεξίτη, η εδατρεξάτη και η λομετρεξόλη. Η πρώτη από αυτούς τους παράγοντες, η Τριμετρεξάτη, είναι ισχυρός αναστολέας της διδροφυλλικής αναγωγής. Έχει την ικανότητα να επιτυγχάνει πολλαπλάσιες συγκεντρώσεις μέσα στα κύτταρα από εκείνες της μεθοτρεξάτης. Το μόριο της έχει λιπόφιλες ιδιότητες και έτσι έχει τη δυνατότητα να φθάσει σε ιστούς όπως ο εγκέφαλος ή και ο πνεύμονας. Η κυριότερη παρενέργεια της είναι η λευκοπενία και κυρίως η θρομβοπενία. Είναι αποτελεσματική έναντι μιας σειράς όγκων όπως του στομάχου, του ουροθηλίου και της κεφαλής και τραχήλου. Χρήσιμη είναι και έναντι της Pn carinii και του τοξοπλάσματος. Η Πιριπρεξίτη είναι και αυτή λιπόφιλη ουσία και μοιάζει στα περισσότερα χαρακτηριστικά με την Τριμετρεξάτη. Η Λομετρεξόλη αναστέλλει τη σύνθεση πουρινών μέσω ανα-

στολής του ενζύμου GAR-τρανσφορμύλαση. Επειδή έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης είναι λογικό να χρησιμοποιηθεί εκεί όπου η αντίσταση έναντι των ανταγωνιστών του φυλλικού οξέος, εκφράζεται μέσω επαγωγής του ενζύμου διδροφυλλική αναγωγή.

Ρετινοειδή και παράγοντες διαφοροποίησης

Αποτελούν μια τάξη φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην πρακτική έναντι κακοήθων όγκων χωρίς να έχουν άμεσο κυτταροτοξική δράση, αλλά προάγοντας τη διαφοροποίηση του νεοπλασματικού κυττάρου και προκαλώντας τον προγραμματισμένο θάνατο. Δρουν μέσω της συγγενείας που έχουν με υποδοχείς στην επιφάνεια του κυττάρου και του πυρήνους, κυρίως μέσω του υποδοχέως TGF-β (μετατρεπτικός αυξητικός παράγων-β). Έχουν χρησιμοποιηθεί στην οξεία προμυελοκυτταρική λευχαιμία με εντυπωσιακό αριθμό ανταποκρίσεων και υφέσεων, οι οποίες ατυχώς δεν είναι μόνιμες και η υποτροπή είναι ο κανόνας. Σε συμπαγείς όγκους που προέρχονται από πλακώδες επιθήλιο, έχουν αναφερθεί εντυπωσιακά αποτελέσματα όπως στον καρκίνο του βλεφαρώδους και στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου.

Επίλογος

Η έρευνα για νέα φάρμακα με σημαντικά μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και σαφώς μικρότερη τοξικότητα, έχει δώσει αρκετούς νέους παράγοντες, που άλλοι έχουν εισέλθει στην καθημερινή κλινική πράξη και άλλοι δοκιμάζονται εντατικά.

Μέχρι τώρα παρά τις μεμονωμένες επιτυχίες σε ορισμένες κακοήθειες δεν έχει επιτευχθεί ο αντικειμενικός σκοπός. Υπάρχει όμως διάχυτη αισιοδοξία ότι με την καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών, τη βελτίωση της μεθοδολογίας και της γενικότερης προόδου των συναφών επιστημών, θα γίνει εφικτή η ανακάλυψη των αναμενόμενων αντινεοπλασματικών παραγόντων.

1. Εισαγωγή



Ο καρκίνος αποτελεί μια πολυσταδιακή νόσο. Η ανάπτυξή του χαρακτηρίζεται από μια σειρά διαδοχικών γενετικών γεγονότων τα οποία οδηγούν ένα φυσιολογικό

κύτταρο, δια μέσου διαφόρων σταδίων, στην κακή εξαλλαγή και τελικά στην μετάσταση.

Ο χαρακτηρισμός των γενετικών αλλοιώσεων οι οποίες συνδέονται με την πολυσταδιακή καρκινογένεση, αποτελούν αντικείμενο έντονων ερευνητικών προσπαθειών. Ο απώτερος στόχος των προσπαθειών αυτών είναι διττός: Αφ' ενός μεν απσκοπεί στην έγκαιρη διάγνωση της νόσου και αφ' ετέρου στην χρησιμοποίηση των γνώσεων που θα προκύψουν, στην εφαρμογή θεραπείας.

Τρεις κατηγορίες γονιδίων εμπλέκονται στην καρκινογένεση: Τα ογκογονίδια, τα ογκο-κατασταλτικά γονίδια και τα γονίδια που συμμετέχουν στους επιδιορθωτικούς μηχανισμούς του DNA (1).

2. Ογκογονίδια

Ογκογονίδια είναι τα γονίδια εκείνα, τα οποία ενεργοποιηθούμενα δύνανται να προκαλέσουν την καρκινική εξαλλαγή φυσιολογικών κυττάρων. Πολλά ογκογονίδια έχει αποδειχτεί ότι αποτελούν τμήμα του γενετικού υλικού διαφόρων ιών. Η ιδιότητά τους αυτή, βοήθησε τους ερευνητές στην ανακάλυψη πολλών νέων ογκογονιδίων. Στο σύνολό τους αριθμούν περίπου 50 και είναι απαραίτητα για την φυσιολογική λειτουργία του κυττάρου. Όταν ευρίσκονται υπό την «φυσιολογική» τους κατάσταση, ονομάζονται πρωτο-ογκογονίδια. Διάφοροι όμως παράγοντες, είτε εξωγενείς είτε ενδογενείς, δύνανται να προκαλέσουν την ενεργοποίησή τους και την μετατροπή τους σε ογκογονίδια. Στους εξωγενείς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται τα μεταλλαξιογόνα όπως χημικά μεταλλαξιογόνα και η ακτινοβολία, ενώ ενδογενής παράγον θεωρείται η τυχαία μεταλλαξιογένεση, όταν αυτή συνοδεύεται από αδυναμία της επιδιορθωτικής των αλλοιώσεων στο DNA. Συνηθέστερους μηχανισμούς ενεργοποίησης των ογκογονιδίων, αποτελούν οι ποσοτικές ή ποιοτικές αλλαγές της έκφρασής τους. Αυτές εκφράζονται με την παραγωγή ενός αλλοιωμένου (μεταλλαγμένου) προϊόντος, η με την υπέρμετρη παραγωγή του φυσιολογικού προϊόντος(2).

Παράδειγμα αρκετά καλά μελετημένου ογκογονιδίου, αποτελούν τα μέλη της οικογένειας ras. Τα γονίδια αυτά ονομάζονται H-ras, K-ras και N-ras και χαρακτηρίζονται από πολύ υψηλό ποσοστό ομολογίας, της τάξης του 80% σε επίπεδο προϊόντος. Το προϊόν τους είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη μεγέθους 21kD, η οποία συμμετέχει στην μεταβίβαση σημάτων από την περιφέρεια προς τον πυρήνα του κυττάρου. Βασικό ρόλο στον μηχανισμό αυτό, έχει η ιδιότητά τους να υδρολύσουν την GTP σε GDP και σε ενεργές φωσφορικές ομάδες. Η ενεργοποίηση των μελών της οικογένειας ras, επέρχεται από μεταλλάξεις οι οποίες αλλοιώνουν την στερεοδομή της πρωτεΐνης στην περιοχή δέσμευσης της GTP, με αποτέλεσμα την μείωση της συγγένειας της p21 προς την GDP. Κατά συνέπεια, η p21 προσδένεται σταθερότερα με την GTP και ευρίσκεται έτσι συνεχώς

Προσέγγιση στη θεραπεία του καρκίνου μέσω της μοριακής βιολογίας

*Δημήτριος Α. Σπανίδος, Ιπποκράτης Κιάρης και Μαρία Εργαζάκη
Ινστιτούτο Βιολογικών Ερευνών και Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών, Αθήνα
και Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, Ηράκλειο, Κρήτη, Ελλάδα.*

υπό την ενεργοποιημένη μορφή. Οι μεταλλάξεις που προσδίδουν στην p21 την ογκογόνο αυτή ιδιότητα, εντοπίζονται στα κωδικόνια 12, 13 και 61. Τέτοιες μεταλλάξεις απαντώνται σε πολλούς όγκους του ανθρώπου και συχνά η ύπαρξή τους συνδέεται με την κλινική εικόνα του ασθενούς, χαρακτηρίζοντας επιθετικότερη μορφή της νόσου.

Εκτός από τις ποιοτικές αλλοιώσεις στην παραγωγή της p21, συχνά στους καρκίνους του ανθρώπου απαντώνται και ποσοτικές αλλοιώσεις, δηλαδή υπερέκφραση της φυσιολογικής πρωτεΐνης p21. Τόσο οι μεταλλάξεις, όσο και η υπερέκφραση του φυσιολογικού προϊόντος των ras ογκογονιδίων, έχει αποδειχθεί με in vitro πειράματα σε κυτταρικές σειρές, ότι έχουν ιδιότητες κακοήθους εξαλλαγής, αποδίδοντας κάποια απολογική συσχέτιση του φαινομένου αυτού με όγκους του ανθρώπου (3).

Η μεγάλη σημασία των ras ογκογονιδίων στην καρκινογένεση, όπως ήταν αναμενόμενο, ώθησε τους ερευνητές στην ανάπτυξη σύντομων, ευαίσθητων και αξιόπιστων τεχνικών για την ανίχνευση μεταλλάξεων στα γονίδια αυτά. Οι μέθοδοι αυτές στηρίζονται στην in vitro ενίσχυση περιοχών των γονιδίων με την τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης με πολυμεράση (PCR). Μια ταχεία τεχνική για την ανίχνευση μεταλλάξεων στα γονίδια αυτά είναι η πέψη του PCR προϊόντος με περιοριστικές ενδονουκλεάσες: Η παρουσία μετάλλαξης στην αλληλουχία που αναγνωρίζει η ενδονουκλεάση, καταστρέφει την θέση αναγνώρισης και η πέψη δεν ολοκληρώνεται. Κατά συνέπεια, η ηλεκτροφόρηση των PCR προϊόντων μετά από πέψη περιορισμού, λόγω της διαφορετικής κινητικότητας των περιοριστικών τμημάτων (φυσιολογικού και μεταλλαγμένου) που προκύπτουν, θα αποκαλύψει την ύπαρξη μετάλλαξης. Παράλληλα, έχουν αναπτυχθεί και μεθοδολογίες για την ποσοτικοποίηση της

έκφρασης των προϊόντων των γονιδίων αυτών, που βασίζονται στην μετατροπή του mRNA που κωδικοποιείται από τα γονίδια ras σε cDNA, στην ακόλουθη ενίσχυση των αλληλουχιών αυτών με PCR και στην πυκνομετρική ανάλυση των ζωνών έπειτα από ηλεκτροφόρησή τους σε πήκτωμα αгарόζης ή ακρυλαμιδίου.

3. Ογκο-κατασταλτικά γονίδια

Τα γονίδια αυτά στην πλειοψηφία τους κωδικοποιούν για πρωτεΐνες που ελέγχουν την ομαλή διεξαγωγή του κυτταρικού κύκλου. Κατά συνέπεια η αδρανοποίησή τους, είτε μέσω σημειακών μεταλλάξεων είτε μέσω απουσίας του προϊόντος τους, οδηγεί σε ανεξέλεγκτο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και κακοήγη εξαλλαγή.

Ένα από τα περισσότερο μελετημένα ογκο-κατασταλτικά γονίδια, είναι το γονίδιο p53. Το προϊόν του είναι μια πρωτεΐνη μεγέθους 53kD που έχει ικανότητα πρόσδεσης στο DNA. Η αδρανοποίησή του καθιστά το κύτταρο ευάλωτο στους καρκινογόνους παράγοντες, ευνοώντας έτσι την ανάπτυξη του καρκίνου. Παράλληλα, το φυσιολογικό p53 είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση της οδού της απόπτωσης ή προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, που λειτουργεί ως ενδογενής μηχανισμός ασφαλείας έναντι στην καρκινογένεση.

Αντίθετα με τα γονίδια ras που φέρουν μόνο τρεις θέσεις δυνητικής μετάλλαξης συνδεόμενης με την καρκινογένεση, το p53 φέρει πολύ περισσότερες. Αυτό έχει ως συνέπεια, η σάρωση του γονιδίου αυτού να γίνεται πολύ δυσκολότερα για την αποκάλυψη μεταλλάξεων, αν και μεταλλάξεις του p53 απαντώνται στην πλειοψηφία των ανθρώπινων όγκων.

4. Γονίδια των επιδιορθωτικών μηχανισμών του DNA

Κατά τον διπλασιασμό του DNA συμβαίνουν αλλοιώσεις που είναι, ή τυχαίες ή σφαιλονται σε ενδογενείς ή εξωγενείς μεταλλαξιογόνους παράγοντες. Οι αλλοιώσεις αυτές, αν ευσυμμετρήντο, θα είχαν δραματικές συνέπειες στην επιβίωση του κυττάρου. Το κύτταρο, μέσω της φυσικής επιλογής, έχει αναπτύξει ενδογενείς μηχανισμούς διάρθωσης των αλλοιώσεων αυτών, μέσω της ενεργοποίησης συγκεκριμένων γονιδίων.

Αν και πριν από αρκετά χρόνια, είχε διατυπωθεί η υπόθεση της συμμετοχής των γονιδίων αυτών στην καρκινογένεση, μόλις πρόσφατα άρχισαν να έρχονται στος φως τα πρώτα πειραματικά δεδομένα, που επιβεβαιώνουν την υπόθεση αυτή. Αν και στην παρούσα φάση η συμμετοχή των μεταλλάξεων στα γονίδια αυτά έχει αποδειχθεί μόνο για ορισμένα κληρονομικού τύπου καρκινικά σύνδρομα, θεωρείται σχεδόν βέβαιο ότι εμπλέκονται και στην ανάπτυξη διαφόρων σποραδικών καρκίνων του ανθρώπου.

5. Θεραπεία

Οι πληροφορίες οι οποίες έχουν συγκεντρωθεί σχετικά με την μοριακή βάση της καρκινογένεσης, παρέχουν πολλές δυνατότητες αντιμετώπισης της νόσου σε υποκυτταρικό πλέον επίπεδο. Πλήθος μεθοδολογιών έχουν αναπτυχθεί, που

προσεγγίζουν το θέμα της αντιμετώπισης του καρκίνου σε μοριακό επίπεδο (Πίνακας 1). Αν και τα πειράματα αυτά έχουν ιστορία μόλις μερικών ετών, ωστόσο τα πρώτα αποτελέσματα έχουν ήδη αρχίσει να διαφαίνονται. Θα αναφερθούν στην συνέχεια, ενδεικτικά κάποιες προσεγγίσεις που καλύπτουν ένα ευρύ φάσμα των προσπαθειών αυτών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1: Στρατηγικές για την γονιδιακή θεραπεία του καρκίνου

Αύξηση της αντιγονικότητας του όγκου, για παράδειγμα με εισαγωγή γονιδίων που κωδικοποιούν για ξένα αντιγόνα.

Επαγωγή της αντικαρκινικής δραστηρότητας του ανοσοποιητικού συστήματος, για παράδειγμα με εισαγωγή γονιδίων που κωδικοποιούν για κυτοκίνες.

Εισαγωγή στον όγκο γονιδίου «ευσαιθησίας» ή «αυτοκτονίας», για παράδειγμα με εισαγωγή του γονιδίου που κωδικοποιεί για την κινάση της θυμιδίνης.

Διακοπή της έκφρασης ογκογονιδίων, για παράδειγμα με εισαγωγή του γονιδίου που κωδικοποιεί για μήνυμα K-RAS αντίθετης πολικότητας.

Εισαγωγή φυσιολογικού αλληλομόρφου ογκο-κατασταλτικού γονιδίου, για παράδειγμα με p53 ή του γονιδίου που συσχετίζεται με την ανάπτυξη του όγκου του Wilms.

Προστασία άωρων κυττάρων από τις τοξικές επιδράσεις της χημειοθεραπείας, για παράδειγμα με την εισαγωγή του γονιδίου MDR-1.

Διακόπτοντας τους μηχανισμούς εκείνους δια μέσω των οποίων τα κύτταρα διαφεύγουν της ανοσολογικής καταστροφής, για παράδειγμα με εισαγωγή του γονιδίου που κωδικοποιεί για αντίθετης πολικότητας IGF-1 μήνυμα.

Θανάτωση καρκινικών κυττάρων με εισαγωγή γονιδίων που κωδικοποιούν για τοξίνες κάτω από τον έλεγχο ιστο-ειδικών υποκινητών, για παράδειγμα το γονίδιο που κωδικοποιεί για την Α αλυσίδα της diphtheria.

α. Αναστολή της καρκινογόνου δράσεως των ενεργοποιημένων gas ογκογονιδίων: Το προϊόν των gas ογκογονιδίων είναι η μεμβρανική πρωτεΐνη p21. Απαραίτητη προϋπόθεση για την λειτουργία της πρωτεΐνης αυτής, είναι η πρόσδεσή της στην εσωτερική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ενός πολύπλοκου μηχανισμού, ο οποίος περιλαμβάνει μια σειρά μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων, στις οποίες κυρίαρχο ρόλο κατέχει η μεταφορά στην p21 φαρνεσυλομάδων, μέσω του ενζύμου φαρνεζυλική μεταφοράση. Εάν παρεμποδισθεί, ως εκ τούτου, η φαρνεζυλίωση της p21, τότε αυτή δεν δύναται να προσδεθεί στην κυτταρική μεμβράνη και κατά συνέπεια δεν δύναται να εκδηλώσει την δράση της. Πράγματι, παραγωγή αναστολέων της φαρνεζυλικής μεταφοράσης, σε κυτταρικές σειρές στις οποίες η υπερλειτουργία της p21 έχει σημαντικό ρόλο στον καρκινικό φαινότυπο, έχει οδη-

γήσει τα κύτταρα σε περισσότερο φυσιολογικό φαινότυπο. Τέτοιον αναστολέας έχουν προσδιορισθεί και περιλαμβάνουν χημικές ουσίες, όπως το λυμονένιο κ.λπ. Η πιθανή θεραπευτική σημασία των πειραμάτων, πηγάζει από την παρατήρηση ότι, απ' ενός μεν πολλοί καρκινικοί ιστοί περιέχουν μεταλλαγμένα gas γονίδια και αφετέρου η υπερέκφραση ακόμα και των φυσιολογικών gas πρωτο-ογκογονιδίων, είναι ένα πολύ σύνθετο φαινόμενο που συσχετίζεται με την καρκινογένεση.

Στο ίδιο πλαίσιο αντιμετώπισης του καρκίνου μέσω διακοπής της δράσης συγκεκριμένων ογκογονιδίων, εντάσσεται και η σύνθεση αντίθετης πολικότητας (antisense) ολιγονουκλεοτίδων, τα οποία δύνανται να συνδέονται με ειδικότητα σε συγκεκριμένα RNA, καθιστώντας αυτά ευάλωτα στην δράση του ενζύμου RNAse H, που πέπτει ετεροδίκλινα μόρια RNA-DNA, ή παρεμποδίζοντας την έξοδό τους στο κυτταρόπλασμα ή παρεμποδίζοντας την μετάφρασή τους (4).

β. Επαγωγή της απόπτωσης μέσω φυσιολογικού p53: Η απόπτωση ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος, αποτελεί ένα ενδογενή κυτταρικό μηχανισμό που ενεργοποιείται, ως απάντηση σε μεταλλαξιγόνα και δυναμικά καρκινογόνα ερεθίσματα, ή συμμετέχει σε φυσιολογικές διαδικασίες κατά την οντογένεση, όπως ο σχηματισμός των άκρων κ.λπ. Η ανακάλυψη ότι, το ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 συμμετέχει σε ένα βιοχημικό μονοπάτι που οδηγεί στην απόπτωση, οδήγησε τους ερευνητές να αναζητήσουν πιθανούς τρόπους, ώστε να εκμεταλλευθούν αυτήν ακριβώς την ιδιότητα του p53. Επιτυχία των πειραμάτων αυτών, αποτέλεσε μια πειραματική μελέτη που

δημοσιεύθηκε πρόσφατα. Συγκεκριμένα, οι Lowe και οι συνεργάτες του (5), μελέτησαν την ανταπόκριση πειραματοζώων με καρκίνο στην χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία, σε σχέση με την παρουσία φυσιολογικού ή αδρανικοποιημένου p53. Η παράμετρος την οποία ήλεγχαν πειραματικά, ήταν το μέγεθος του όγκου σε συνάρτηση με τον χρόνο, πριν και μετά την χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Παρατήρησαν ότι τόσο η χημειοθεραπεία όσο και η ακτινοθεραπεία ήταν αποτελεσματικές μόνο στα πειραματοζώα που έφεραν το φυσιολογικό p53, οδηγώντας τον όγκο σε απόπτωση. Αντίθετα, σε πειραματοζώα στα οποία το p53 είχε προηγουμένως αδρανικοποιηθεί με μεθόδους γενετικής μηχανικής, το μέγεθος του όγκου εξακολούθησε να αυξάνει. Η μελέτη αυτή, εκτός από το ότι απάντησε έστω και εν μέρει σε ένα από τα βασικά ερωτήματα περί της ακτινο-ανθεκτικότητας των διαφόρων όγκων - στην προκειμένη περίπτωση ανάλογα με την κατάσταση του p53-, προσέφερε και δυνατότητες πιθανής εφαρμογής στην κλινική πράξη. Αυτό που για παράδειγμα θα μπορούσε να εφαρμοσθεί, είναι ο έλεγχος από υλικό βιοψίας της κατάστασης του p53 και η επακόλουθη πρόβλεψη της αποτελεσματικότητας, που θα είχε η εφαρμογή της ακτινο-θεραπείας. Μακροπρόθεσμα, δεν θα πρέπει να μας εκπλήξει και η εισαγωγή στον ασθενή φυσιολογικών γονιδίων p53 για την επαγωγή της απόπτωσης.

γ. Μοριακή χειρουργική: Εισαγωγή σε κύτταρα γονιδίων ευαισθησίας σε φάρμακα. Μια αρκετά εντυπωσιακή και συγχρόνως ελπιδοφόρα προσέγγιση, προέρχεται από τον χώρο της πειραματικής θεραπείας των όγκων του εγκεφάλου. Το

ΠΙΝΑΚΑΣ 2: Προσπάθειες για γονιδιακή θεραπεία, εγκεκριμένες από την επιτροπή ανασυνδυασμένου DNA των Η.Π.Α.

Τύπος καρκίνου	Ιστός	Γονίδιο
Όγκοι του εγκεφάλου	Καρκινικά κύτταρα	IGF-1 αντίθετης πολικότητας
	Καρκινικά κύτταρα HSCs	HSVtk MDR-1
Καρκίνος του μαστού	Ινοβλάστες	IL-4
	HSCs	MDR-1
Καρκίνος του εντέρου	Καρκινικά κύτταρα	IL-2 ή TNF
	Ινοβλάστες	IL-2 ή IL-4
Κακόηθες μελάνωμα	Καρκινικά κύτταρα	HLA-B7 και β2-μικροσφαιρίνη
	T κύτταρα	TNF
Νευροβλάστωμα	Καρκινικά κύτταρα	TNF ή IL-4
	Καρκινικά κύτταρα	IL-4
Μη μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα	Καρκινικά κύτταρα	ιντερφερόνη γ
	Καρκινικά κύτταρα	μόριο συνενεργοποίησης B7
Καρκίνος των ωοθηκών	Καρκινικά κύτταρα	HLA-B7 και β2-μικροσφαιρίνη
	Καρκινικά κύτταρα	IL-2
Καρκίνος νεφρού	καρκινικά κύτταρα	αντίθετης πολικότητας K-RAS
	Καρκινικά κύτταρα	φυσιολογικό p53
Μικροκυτταρικός καρκίνος του πνεύμονα	καρκινικά κύτταρα	MDR-1
	Καρκινικά κύτταρα	HSVtk
Καρκίνοι συμπαγών ιστών	Καρκινικά κύτταρα	IL-2, TNF ή GM-CSF
	Καρκινικά κύτταρα	IL-4
		IL-2

HSC: πρόδρομα αιμοποιητικά κύτταρα

Βασικότερο (ως πρόβλημα στην αντιμετώπιση του καρκίνου, προέρχεται από το γεγονός ότι τα καρκινικά κύτταρα, λόγω της προέλευσής τους από τα φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού, δεν μπορούν να διαχωρισθούν από τα φυσιολογικά κύτταρα και να εντοπισθεί αποκλειστικά σε αυτά η δράση ενός φαρμάκου. Ένα πείραμα που έγινε από τους Culver και συνεργάτες του (6), παρέχει κατά κάποιο τρόπο λύση στο πρόβλημα αυτό, με την εισαγωγή απ' ευθείας στον όγκο, γονιδίου ευαισθησίας σε κάποιο φάρμακο. Συγκεκριμένα, η προαναφερθείσα ερευνητική ομάδα, εφάρμοσε έγχυση στον εγκέφαλο ποντικών που έπασχαν από όγκο του εγκεφάλου, κυττάρων που έφεραν ρετροϊκό «όχημα» με το γονίδιο κίνησης της θυμιδίνης (tk). Τα εξωγενή κύτταρα ώθησαν τον πολλαπλασιασμό του ρετροϊκού οχήματος και κατά συνέπεια και του γονιδίου tk, το οποίο στην συνέχεια προσέβαλλε τα παρακείμενα καρκινικά κύτταρα. Η έκφραση του γονιδίου tk, παρέχει στα κύτταρα που το φέρουν ευαισθησία απέναντι στο αντιικό φάρμακο γκανοσικλοβέρη. Κατά συνέπεια, η παροχή του φαρμάκου αυτού στα πειραματόζωα, τα καθιστά ευάλωτα στην δράση του, παρέχοντας την δυνατότητα της καταπολέμησης του όγκου με ειδικότητα.

6. Συμπεράσματα

Η γνώση που έχει αποκτηθεί τα τελευταία χρόνια, αναφορικά με τον μοριακό μηχανισμό ανάπτυξης του καρκίνου, παρέχει την δυνατότητα καταπολέμησης της νόσου σε μοριακό πλέον επίπεδο. Ήδη στις Η.Π.Α., έχει δοθεί η άδεια σε έναν αριθμό περιπτώσεων (7) για την εφαρμογή σε πειραματικό προς το παρόν στάδιο, γονιδιακής θεραπείας του καρκίνου (Πίνακας 2). Για να καταλήξουν βέβαια, τέτοιες μεθοδολογίες να εφαρμόζονται και στην καθημερινή ιατρική πράξη, απαιτείται μια σειρά επίπλων, χρονοβόρων και δαπανηρών πειραμάτων. Αποτελεί όμως αναμφισβήτητο γεγονός ότι, η ανθρωπότητα διαθέτει ένα ακόμη ισχυρότατο όπλο, όσον αφορά την θεραπευτική αντιμετώπιση του καρκίνου.

7. Βιβλιογραφία

- Spandidos DA: A unified theory for the development of cancer. Biosci Rep. 6: 691-708, 1986.
- Σπαντιδός Δ.Α. Μοριακή και κυτταρική ογκολογία. Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, σελ. 1-448, 1992.
- Spandidos DA and Wilkie NM: Malignant transformation of early passage rodent cells by a single mutated human oncogene. Nature 310: 469-375, 1984.
- Wagner, RW: Gene inhibition using antisense oligonucleotides. Nature 372: 333-335, 1994.
- Lowe SW, Bodis S, McClatchey A et al: p53 status and the efficacy of cancer therapy in vivo. Science 266: 807-810, 1994.
- Culver KW, Ram Z, Wallbridge S et al: In vivo gene transfer with retroviral vector-producer cells for treatment of experimental brain tumours. Science 256: 1550-1552, 1992.
- Culver KW and Blaese RM: Gene therapy for cancer. TIG 10: 174-178, 1994.

Παθολογία της νόσου του Alzheimer και συγγενών καταστάσεων

Πάνος Ν. Κουρουνακός,
Αικατερίνη Ι. Τάνη,
Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας,
Τμήμα Φαρμακευτικής, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

Εισαγωγή

Ορθολογικός σχεδιασμός φαρμακομορίων αποτελεί τη σύγχρονη μέθοδο ανακάλυψης νέων φαρμάκων. Η μέθοδος αυτή είναι η μόνη που οδηγεί στο σχεδιασμό μορίων που θα παρουσιάζουν με αυξημένες πιθανότητες τη δράση για την οποία αρχικά σχεδιάστηκαν (1, 2). Στην ανακάλυψη νέων φαρμακομορίων το πιο αποφασιστικό στάδιο είναι η ανεύρεση της **οδηγού ένωσης**. Στον ορθολογικό σχεδιασμό φαρμακομορίων για την ανακάλυψη της οδηγού ένωσης μπορούν να χρησιμοποιηθούν διάφορες προσεγγίσεις ή και συνδυασμός περισσότερων από αυτές. Μία από τις σημαντικότερες είναι η μελέτη της παθολογικής κατάστασης της νόσου. Ως εκ τούτου προκειμένου να αναπτυχθούν οι οδοί για την ανακάλυψη φαρμάκων που θα απευθύνονται στη νόσο του Alzheimer ή πολύ συγγενείς με αυτήν παθολογικές καταστάσεις, θα περιγράψουμε με σχετική λεπτομέρεια στο άρθρο αυτό την παθολογία των συγγενών αυτών καταστάσεων που στο εξής θα αναφέρονται ως **VA**.

Η με την πάροδο της ηλικίας νοητική έκπτωση, με αρχικό και κύριο σύμπτωμα- εκδήλωση του φαινομένου την εξασθένηση της μνήμης, είναι συνηθισμένο φαινόμενο. Σε ορισμένες περιπτώσεις τα φαινόμενα της νοητικής έκπτωσης εμφανίζονται μία έως δύο δεκαετίες ενωρίτερα. Στην πρώτη περίπτωση ομιλούμε περί της γεροντικής άνοιας, στη δεύτερη για τη νόσο του Alzheimer. (Ουσιώδεις διαφορές μεταξύ τους δεν υπάρχουν). Η έρευνα που γίνεται γι' αυτή την παθολογική κατάσταση τα τελευταία έτη αποτελεί θέμα αιχμής και υψηλής προτεραιότητας από πολλές απόψεις και για πολλούς λόγους, κοινωνικούς, οικονομικούς, επιστημονικούς.

Αναπτύσσουμε ακολούθως πως εμφανίζεται σήμερα το φαινόμενο, παθολογολογικά ευρήμα-

τα και παθοβιοχημεία της νόσου, πιθανά αίτια αυτής και εμπλοκή διαδικασιών ελευθέρων ριζών-οξειδωτικής βλάβης των νευρώνων στην νευρωνική εκφύλιση.

Με την πάροδο του χρόνου στα άτομα εμφανίζεται βαθμιαία εκφύλιση του εγκεφάλου που εκδηλώνεται με βραδεία νοητική έκπτωση η οποία γενικά γίνεται σοβαρή στην πολύ προχωρημένη ηλικία. Όταν η κατάσταση αυτή (που λεπτομερώς περιγράφεται ακολούθως) λάβει ταχύτητα εξέλιξη και εμφανισθεί πολύ νωρίτερα, στην 4η ή 5η δεκαετία της ζωής του ατόμου, δεν αποτελεί «φυσιολογική» φθορά του οργανισμού αλλά σοβαρότατη νόσο, την οποία στις αρχές του αιώνα περιέγραψε και μελέτησε ο Alois Alzheimer. Από τότε η νόσος φέρει το όνομά του. Μεταξύ της γεροντικής άνοιας (SDAT) και της νόσου του Alzheimer υπάρχουν πολύ μεγάλες ομοιότητες. Η λόγω ηλικίας άνοια (SDAT) εμφανίζεται αργότερα, η πρόοδος είναι βραδύτερη, λαμβάνει δραματική βαρύτητα σε περισσότερο προχωρημένη ηλικία και όχι πάντα. Λόγω της ομοιότητας **VA** και SDAT, η διάκριση δεν είναι εύκολη, αν τελικά υπάρχει.

Η SDAT είναι μία από τις συχνότερα εμφανιζόμενες νευροεκφυλιστικές νόσους. Χαρακτηρίζεται από βαθμιαία απώλεια χολινεργικών και δευτερευόντως σεροτονινοεργικών νευρώνων, κυρίως στον ιππόκαμπο και το φλοιό. Παρουσιάζεται πολύ σοβαρή γενική αποδιοργάνωση των ανώτερων γνωσιακών λειτουργιών, που περιλαμβάνουν αποδιοργάνωση μνήμης, που αρχίζει από την πρόσφατη και προχωρεί στην παλαιότερη ελάττωση της ικανότητας ομιλίας, επιδέξιων χειρισμών, αντίληψης, ελάττωση προσοχής, κινήτρων, ικανότητας για αντιμετώπιση προβλημάτων της ζωής, ελάττωση των αισθητικών, κινητικών και κοινωνικών λειτουργιών του ατόμου, απώλεια ελέγχου συμπεριφορικών αντιδράσεων, χωρίς σημαντική ελάττωση της επίγνωσης. Η κατάσταση αυτή καταλήγει σε σύγχυση, κατάθλιψη και παραλήρημα. Τα παραπάνω αποτελούν και τον ορισμό της **VA** κατά την Παγκόσμια Οργάνωση Υγείας. Στη γεροντική άνοια ελλείπουν μόνο το παραλήρημα, η σοβαρή κατάθλιψη και η λειτουργική αποδιοργάνωση. Ενδιαφέρον είναι ότι στην πραγματική άνοια (και όχι στους διάφορους τύπους της ψευδάνοιας) παρουσιάζεται επιδείνωση της κατάστασης την νύκτα καθώς και μετά τη χορήγηση, αντικαταθλιπτικών, αγχολυτικών και υπνωτικών (3). Η πορεία της SDAT, που όπως αναφέρθηκε είναι προοδευτική, διακρίνεται σε τρεις φάσεις.

Αρχική φάση: Δεν υπάρχει γνωσιακή αποδιοργάνωση. Το νοητικό έλλειμα ακόμη εξορροπείται επιτυχώς. Απαντάται άγχος, ελαφρά κατάθλιψη, αίσθημα απογοήτευσης, απύνια. Αναπτύσσεται σαφής αλλαγή προσωπικότητας.

Μεσαία φάση: Η γνωσιακή έκπτωση δεν μπορεί πλέον να εξορροπηθεί. Εμφανίζεται υποχώρηση της μνήμης, αρχικά για τα πρόσφατα γεγονότα και αργότερα και για τα πολύ παλαιότερα. Η ικανότητα στην αριθμητική, την κρίση και την κοινωνική ζωή διαταράσσονται.

Υστερη φάση: Ο ασθενής συνήθως αναπτύσσει παρανοϊκές ιδέες, δεν αναγνωρίζει τους οικείους του, αδυνατεί να εκτελέσει απλές δραστηριό-

ητες όπως η φροντίδα του εαυτού του. Συνέπειες είναι και η ελάττωση του βάρους του και η ακράτεια (3).

Τελικά επέρχεται ο θάνατος, άλλα άτομα αποβιώνουν από κατάκλιση και πνευμονία, άλλα από ατυχήματα οφειλόμενα σε φαινόμενα αποπροσανατολισμού στο χώρο. Τα περισσότερα ηλικιωμένα άτομα εμφανίζουν εγκεφαλικό τραύμα και αγγειοκρανικές νόσους που περιπλέκουν ακόμη περισσότερο και ήπια υποκλινική SDAT (4).

Βιοχημικές αλλαγές στον εγκέφαλο κατά τη νόσο του Alzheimer και συγγενείς νευροεκφυλιστικές καταστάσεις

Εκτός από την απώλεια και εκφύλιση νευρώνων, κύρια στον ιππόκαμπο και στον φλοιό, παρατηρείται σειρά από βιοχημικές αλλαγές που εμφανίζονται στους νευρώνες αρκετές από τις οποίες είναι αρκετά χαρακτηριστικές της νευροεκφυλιστικής αυτής νόσου.

Νευροϊνώδεις κόμβοι (NFT): Είναι ενδοκυτταροπλασματική συσσώρευση νευροϊνιδίων.

Αναπτύσσονται εντός του κυτταρικού σώματος απ' όπου μπορούν να εκτείνονται εντός των δενδριτών (5). Οι NFT αποτελούνται από αλλοιωμένα νευροϊνώδη πεπτίδια, τα οποία σχηματίζουν ζεύγη ελικοειδούς εστραμμένων ινιδίων (PHF). Τα PHF, δύο πανομοιότυπα ινίδια εστραμμένα, παρουσιάζουν διάμετρο και περιοδικότητα 10 και 80 nm αντίστοιχα (6). Τα PHF είναι αδιάλυτα, ομοιοπολικά ενωμένα κυτταροσκελετικά στοιχεία μεγάλης σταθερότητας, τοιουτοτρόπως μπορούν να διακόπουν την ενδονευρωνική αξονική μεταφορά και το κυτταροσκελετικό μεταβολισμό. Τα PHF αποτελούν ενδοκυτταρική εναπόθεση αμυλοειδούς και έχουν την ίδια προέλευση με τις εξωκυτταρικές αμυλοειδείς πλάκες που σχηματίζονται από συσσωματώματα πρωτεΐνης A4. Θραύσματα της πρόδρομου πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (APP) μετατρέπονται στην αδιάλυτη συσσωματωμένη μορφή από το οξειδωτικό σύστημα της μετα-καταλυόνης. Η μετατροπή αυτή μπορεί να παρεμποδισθεί από σωφωτικές ελεύθερων ριζών (7). Το γονίδιο της APP είναι εντοπισμένο στο χρωμόσωμα 21. Εικάζεται ότι η APP σχηματίζει ενδοκυτταρικά τις NFT και εξωκυτταρικά τις αμυλοειδείς πλάκες (8). Σε ασθενείς με vA παρουσιάζεται στον ιππόκαμπο εξεζητημένη έκφραση του γονιδίου της APP (9).

Νευρικές ή αμυλοειδείς πλάκες ή πλάκες άνοιας-Αμυλοειδής: Εξωκυτταρικά, στους χώρους μεταξύ νευρώνων, σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου, κυρίως όμως στον ιππόκαμπο, στην αμυγδαλή και στο φλοιό, αλλά και στη γλοία και στα τοιχώματα των αγγείων, εμφανίζονται σε ποικίλες ποσότητες και ανάλογα με την ηλικία ή τη βαρύτητα της vA, δομές αποκαλούμενες νευρικές ή αμυλοειδείς πλάκες ή πλάκες άνοιας. Οι σχηματισμοί αυτοί είναι στρογγυλοί ή ωοειδείς, διαμέτρου 1,5-2,0 nm. Οι πλάκες αυτές εντοπίζονται σε περιοχές εκφυλιζομένων και συχνά εξοιδημένων αξόνων καθώς και συναπτικών απολήξεων νευρώνων και κυττάρων γλοίας, που συνήθως περιβάλλουν πυρήνα βραδέως συσσωρευμένων μικρών μορίων πρωτεΐνης της β-αμυλοειδούς πρω-

τεΐνης. Οι πλάκες αυτές αποτελούνται από τρία συστατικά: προϊόντα ανώμαλων νευρωνικών διεργασιών, διεργασιών γλοίας και κεντρικού ή αμυλοειδούς πυρήνα. Επίσης υπάρχουν διαφορετικές φάσεις στην ανάπτυξη πλακών: αρχικές ή πρωτογενείς που συνίστανται μόνο από νευρωνικά συστατικά, κλασικές πλάκες αποτελούμενες από κεντρικό αμυλοειδή πυρήνα περιβαλλόμενο από δυστροφικούς νευρίτες. Στο τελικό στάδιο έχουμε την «κατεκαυμένη» πλάκα με μεγάλο αμυλοειδή πυρήνα χωρίς ή με πολύ μικρό νευρικό περιβλήμα. Έχουν ανιχνευθεί βιοχημικά κατεχολαμινικά και χολινεργικά συστατικά (10,11). Η αμυλοειδής πρωτεΐνη που συσσωρεύεται στους πυρήνες των νευρικών πλακών καθώς και η καθαρή αμυλοειδής πρωτεΐνη που σχηματίζει εναπόθεση σε ποικιλία ιστών και οργάνων (εγκέφαλο, μήνιγγες, τοιχώματα αγγείων, νεφρά κλπ.) είναι συσσωματώματα μορίων β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης, που αποτελούν κολοβωμένο προϊόν προερχόμενο από πολύ μεγαλύτερα μόρια πρόδρομου πρωτεΐνης A₄ (Amyloid precursor protein, APP). Αυτή πιθανώς αποτελεί τμήμα υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας. Εναπόθεση καθαρής αμυλοειδούς πρωτεΐνης χωρίς παθολογικά νευρικά συστατικά μπορεί να υπάρξει χωρίς να συνοδεύονται από νευροϊνώδεις αλλαγές, ενώ οι νευροϊνώδεις αλλαγές χαρακτηριστικά συνοδεύουν τις αμυλοειδείς πλάκες (5). Έχει βρεθεί ότι υπάρχει καλή συσχέτιση μεταξύ της βαρύτητας της vA και του αριθμού των νευροϊνωδών κόμβων και των νευρικών (αμυλοειδών πλακών), όπως και της ελαττωμένης ικανότητας για σύνθεση ακετυλοχολίνης στον εγκέφαλο. Σημειώνουμε πάντως εδώ ότι οι νευροϊνώδεις κόμβοι (NFT) και οι νευρικές (αμυλοειδείς) πλάκες απαντούν, σε πολύ πιο περιορισμένο βαθμό, και σε ηλικιωμένους χωρίς άνοια. Ο ρόλος της β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης και των πλακών άνοιας δεν είναι πλήρως αντιληπτός, πιθανώς πάντως να προκαλούν εγκεφαλική βλάβη συνδεδεμένη με την vA. Η β-αμυλοειδής πρωτεΐνη προέρχεται από διαμεμβρανική γλυκοπρωτεΐνη, την πρόδρομο αμυλοειδή πρωτεΐνη (APP), είτε είναι αποτέλεσμα δράσης επί της APP σε όξινο κυτταρικό διαμέρισμα (πιθανώς λυσοσωμικό). Αυτό οδηγεί στην ελευθέρωση β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης από τα κύτταρα και στην καθίζησή της σαν αμυλοειδής (αμυλοειδής εναπόθεση). Άλλη οδός σχηματισμού β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης περιλαμβάνει ενζυματική αποικοδόμηση στην κυτταρική μεμβράνη που καταλήγει στην ελευθέρωση των εκκρινόμενων μορφών β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης εντός του εξωκυτταρικού περιβάλλοντος, χωρίς αυτό να σημαίνει αναγκαστικά βλαπτική δράση ή παθολογική κατάσταση. Επειδή η β-αμυλοειδής πρωτεΐνη είναι το προϊόν «φυσιολογικής» μεταβολικής οδού, μόνο σε περιπτώσεις vA συσσωρεύεται δραματικά. Πιθανόν στην περίπτωση αυτή να παρουσιάζεται αυξημένη αποικοδόμηση APP προς αύξηση παραγωγής β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης, ή περιορισμένη αποικοδόμηση β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης. Πρόσφατα έχει δείχθει ότι η β-αμυλοειδής πρωτεΐνη διασπάται αυθόρμητα σε διάλυμα, παρουσία μοριακού οξειγόνου με σχηματισμό ελευθέρων ριζών. Οι ρίζες αυτές πιθανώς καταστρέφουν άμεσα

κυτταρικές βιομεμβράνες (12) και επίσης αυτές συνδέονται μεταξύ τους προς σχηματισμό συσσωματωμάτων που αποτελούν τις νευρικές πλάκες. Ως εκ τούτου, δεν είναι δύσκολο να εξηγηθεί το γεγονός ότι οι βιταμίνες C και E παρεμποδίζουν συσσωματώματα μονομερούς β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης. Φαίνεται λοιπόν ότι η χρήση αντιοξειδωτικών μέσων παρουσιάζει ενδιαφέρουσα προοπτική στη vA. Η β-αμυλοειδής πρωτεΐνη ουσιαστικά πρωτεϊνικό θραύσμα από 40 περίπου αμινοξέα και, όπως αναφέρθηκε αποτελεί και τη βάση των πλακών άνοιας (13). Ο τρόπος σχηματισμού της β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης αποτελεί αντικείμενο εντατικής έρευνας, λόγω πιθανής συσχέτισής της με νευροεκφυλιστικές διαδικασίες στο Κ.Ν.Σ. Ηδη, έχουν παρουσιασθεί συνοπτικά δύο τρόποι σχηματισμού της από την APP. Ενδιαφέρον είναι ότι τα 12 πρώτα αμινοξέα της πρωτεΐνης βρίσκονται εντός της κυτταρικής μεμβράνης και τα 28 αμέσως έξω από αυτήν. Άρα τα υπεύθυνα ένζυμα για την παραγωγή της β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης πρέπει να έχουν διαμεμβρανική πρόβραση για την αποικοδόμηση της APP και ακολούθησε αυτή να βρεθεί στον εξωνευρωνικό χώρο. Ο ρόλος της β-αμυλοειδούς πρωτεΐνης υπό μορφή των νευρικών πλακών στη vA φαίνεται να είναι άμεσος, προκαλώντας ελάττωση των νευρομεταβιβαστών, των ενζύμων για τη βιοσύνθεσή τους και των υποδοχέων τους. Συσσωμάτωση μορίων β-αμυλοειδούς, με τον πιθανό σχηματισμό ενδιάμεσων ελευθέρων ριζών, οδηγεί στην εναπόθεση αδιάλυτου πρωτεϊνικού υλικού εξωκυτταρικά, του αμυλοειδούς. Οι εναποθέσεις αμυλοειδούς ποικίλουν ευρέως ως προς την πρωτεϊνική σύσταση. Πιθανώς είναι προϊόντα του τελικού σταδίου αριθμού νοσηρών καταστάσεων όπως vA, φυματίωση, σύφιλη, ρευματοειδής αρθρίτιδα, πολλαπλό μύελωμα και σπάνια αλλά πολύ σοβαρά με εκτεταμένες εναποθέσεις αμυλοειδούς στη νόσο του οικογενούς μεσογειακού πυρετού. Η νόσος αυτή απαντά κυρίως στους μεσογειακούς λαούς όπως Έλληνες, Εβραίους, Αρμένιους, είναι δε βαρύτερη καταληκτική και ο θάνατος επέρχεται συνήθως από νεφρική βλάβη. Αμυλοειδής επίσης εναποτίθεται σε μικρά ποσά στους διάφορους ιστούς σαν φυσιολογικό αποτέλεσμα της διαδικασίας της γήρανσης. Σοβαρή εναπόθεση αμυλοειδούς παρεμβαίνει στην κανονική διακίνηση του νερού και των διαλυμένων σε αυτό συστατικών διαμέσου του τοιχώματος των αγγείων. Έχει αναφερθεί ότι το αντιοξειδωτικό Santochin παρεμποδίζει την αυθόρμητη αμυλοειδωση στους μύες. Αυτό θα μπορούσε να συνδυασθεί με τα αναφερόμενα περί ελευθέρων ριζών και τη δράση ενώσεων που τις παγιδεύουν. Οι διάφορες βιοχημικές αλλοιώσεις που εμφανίζονται κατά τη γεροντική άνοια δεν παρουσιάζουν ουσιαστικές διαφορές από άτομα με vA. Ετσι, ουσιαστικός «φυσιολογικός» ή παθολογικός γήρανση, από τη βιοχημική άποψη, δε διαφέρουν.

Υπάρχει αρκετά μακριά σειρά και άλλων βιοχημικών αλλαγών στον εγκέφαλο ατόμων με γεροντική άνοια:

- Η σκέψη-νόηση είναι συνδεδεμένη με την συντονισμένη λειτουργία πολλών νευρομεταβιβαστικών ουσιών, έχει δε βρεθεί ότι πολλές από τις

παρατηρούμενες βιοχημικές αλλαγές αφορούν τις ουσίες αυτές, όπως ελάττωση της νορεπινεφρίνης (ιππόκαμπο). Αναφορικά με το σύστημα νορεπινεφρίνης, είναι γνωστό ότι διευκολύνει την συνειρμική σκέψη (14). Ελάττωση της 5-υδροξυ-τρυπταμίνης (5HT) (*Gyrus cinguli*) αλλά και του μεταβολίτη της 5-υδροξυινδολο-3-οξικού οξέος καθώς και νοραδρεναλίνης, που βρέθηκαν στον ιππόκαμπο (15), επίσης παρατηρείται.

- Παρ' όλο που στη γεροντική άνοια εμφανίζεται ελάττωση και νοραδρεναλίνης και 5-υδροξυ-τρυπταμίνης, δεν έχει βρεθεί ελάττωση σταθερή και σημαντική της ντοπαμίνης σε ασθενείς με νΑ (16, 17).

- Δεν έχουν ανιχνευθεί σημαντικές αλλαγές στις συγκεντρώσεις GABA στον εγκέφαλο των ασθενών αυτών, παρ' όλο που έχει ανιχνευθεί ελάττωμένη αποκαρβοξυλίωση του γλουταμινικού οξέος (ινιακή περιοχή) (8).

- Ο ρόλος των διεγερτικών αμινοξέων (EAA) στη νόσηση και στη μάθηση έχει πολύ καλά εδραιωθεί. Οι μεγάλες συγκεντρώσεις των υποδοχέων τους σε περιοχές του νεο-φλοιού και του ιπποκάμπου (περιοχές πολύ μεγάλης σημασίας για τις διαδικασίες νόησης, μάθησης, μνήμης) είναι αναμφισβήτητες (19). Τα EAA προκαλούν νευρωνική εκφύλιση. Έρευνες που έχουν γίνει παρέχουν πειστικές εξηγήσεις για τη διευκρίνιση της προέλευσης των NFT στη γεροντική άνοια και την νΑ μέσω της δράσης των EAA στον πολυμερισμό κυττοσκελετικών στοιχείων σε κυτταρικές διεργασίες μέσω περισσότερων οδών (20, 21).

- Τα νευροπεπτίδια είναι σχεδόν βέβαιο ότι παρεμβαίνουν σε διαδικασίες μάθησης-μνήμης. Αναφορικά με τις εγκεφαλίνες και ενδομορφίνες, τουλάχιστον έμμεση απόδειξη αποτελεί και η παρέμβαση στις διαδικασίες αυτές της ναλοξόνης. Έχει ακόμη βρεθεί ότι παρουσιάζονται ελαττωμένες συγκεντρώσεις σωματοστατίνης στη νΑ. Το νευροπεπτίδιο αυτό φαίνεται ότι εμπλέκεται άμεσα στις ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις, γιατί βρίσκεται στα κύτταρα που φέρουν NFT. Στο μετωπιαίο και κροταφικό φλοιό παρουσιάζεται μείωση της σωματοστατίνης και της ουσίας P σε περιπτώσεις γεροντικής άνοιας (22).

- Πλήθος πειραμάτων και μελετών καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι σε διαδικασίες μάθησης-μνήμης, παρ' όλο που, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, συμμετέχουν πολλοί παράγοντες, το σημαντικότερο και αποφασιστικότερο ρόλο παίζει το χολινεργικό σύστημα μέσω της ακετυλοχολίνης (23). Και σε περίπτωση γεροντικής άνοιας και νΑ μέχρι και περισσότερο των 50% των χολινεργικών νευρώνων παρουσιάζουν εκφύλιση ή έχουν ουσιαστικά χαθεί (24). Έχει ακόμη βρεθεί ότι παρατηρείται ισχυρή ελάττωση των δύο κυριότερων ενζύμων που εμπλέκονται στη βιοχημεία της ακετυλοχολίνης, ελάττωση που μπορεί να φθάσει ακόμη και το 90% των φυσιολογικών τιμών. Τα ένζυμα αυτά είναι η ακετυλοτρανσφεράση της χολίνης (ChAT) και η (ακετυλο)χολινεστεράση (ChE). Ως εκ τούτου, τα ένζυμα αυτά μπορούν να αποτελέσουν αξιόπιστους δείκτες της παθολογικής κατάστασης (SDAT) αφού και τα δύο συντίθενται στους φυσιολογικούς χολινεργικούς νευρώνες

(23, 24). Μετά από ηλεκτρική διέγερση χολινεργικών νευρώνων έχει παρατηρηθεί μεγάλη παραγωγή ακετυλοχολίνης έστω και σε περίπτωση πλήρους εξωκυτταρικής έλλειψης χολίνης. Το φαινόμενο εξηγείται ως εξής: Η νευροεκφύλιση αναπτύσσεται μέσω αυτοκαταλυτικού μηχανισμού της χολίνης από μεμβρανική καταστροφή (25). Η αποδιοργάνωση του χολινεργικού συστήματος στη νΑ είναι αναμφισβήτητο γεγονός. Οι ACh, ChAT και ChE ελαττώνονται σε αρκετές περιοχές στον εγκέφαλο, όπως φλοιό, ιππόκαμπο, βασικό πυρήνα του Meynert. Στους πάσχοντες από νΑ φθάνει το 75%. Επειδή η ChAT είναι δείκτης για την προσυναπτική σύνθεση της ACh, η περιγραφή ελάττωση ερμηνεύεται και σαν προσυναπτική εκφύλιση αξόνων. Ως εκ τούτου, οι εκφυλιζόμενοι νευρώνες θα πρέπει να ανήκουν στους νευρώνες του βασικού πυρήνα του Meynert που προβάλλονται ισχυρά στον μετωπιαίο φλοιό (26).

Υπάρχει σαφής συσχέτιση των παραπάνω ενζύμων (π.χ. ChAT) με νευροπαθολογικά ευρήματα (NFT, νευρικές πλάκες) (20, 27). Επιβεβαίωση του ρόλου του χολινεργικού συστήματος στις διαδικασίες και συσχέτιση των παραπάνω αποτελούν και τα εξής: Ανταγωνιστές του ACh όπως η σκοπολαμίνη αποδιοργανώνουν τη μνήμη και επιδεινώνουν παροδικά την κατάσταση ατόμων με νΑ ενώ αντίθετα, παροδικά βελτιώνεται η κατάσταση στις περιπτώσεις αυτές με τη χορήγηση χολινεργικού αγωνιστή (27). Αναστολείς της ChE, π.χ. φυσοστιγμίνη, τακρίνη, παροδικά ενισχύουν την μνήμη, ελαττώνουν τα κλινικά συμπτώματα της νΑ και ανταγωνίζονται την δυσμενή επί της μνήμης και άλλων γνωσιακών λειτουργιών ανασταλτικής δράσης των ανταγωνιστών της ακετυλοχολίνης, π.χ. σκοπολαμίνης (28, 29).

- Προϊόντα οξειδωσης στους ιστούς. Με την πάροδο του χρόνου και της ηλικίας, στον εγκέφαλο αλλά και σε άλλους ιστούς σωρεύονται βαθμιαία πλήθος αλλοιωμένων, μοριακά τροποποιημένων προϊόντων από φυσιολογικές χρήσιμες ενώσεις. Οι βλάβες αυτές εκτείνονται σε ποικιλίες δομών όπως πρωτεΐνες, λίπη, νουκλεϊνικά οξέα. Ετσι, σφάλματα στο πυρηνικό DNA και ευκολότερα στο μιτοχονδριακό DNA οδηγούν σε βραδύτερη ή εσφαλμένη σύνθεση π.χ. σημαντικών πρωτεϊνών. Συνεπώς, δεν είναι ανεξήγητο γιατί τα σωρευμένα σφάλματα αρχικά στο DNA δεν μπορούν εύκολα να διορθωθούν. Από τους σοβαρότερους παράγοντες που εκκινούν τις διαδικασίες αυτές είναι ενεργοποιημένες μορφές οξυγόνου που προκαλούν οξειδωτική διαδικασία η οποία περιλαμβάνει, όπως αναφέρθηκε, ποικιλία σημαντικών για τη ζωή του κυττάρου δομών. Ετσι προϊόντα οξειδωσης λιπιδίων πρωτεϊνών και DNA απαντούν στον εγκέφαλο ηλικιωμένων πειραματοζώων πολύ αυξημένα σε σύγκριση με νέα άτομα (20, 30). Ατυχή, στην προχωρημένη ηλικία, τότε που τα διορθωτικά ένζυμα και άλλοι αμυντικοί μηχανισμοί απαιτούνται περισσότερο, αυτοί, λόγω των παραπάνω, βρίσκονται σε μικρότερη συγκέντρωση. Το ποσοστό των οξειδωμένων πρωτεϊνών στον εγκέφαλο ατόμων 80 ετών είναι 30-50% και είναι το ίδιο σε πολύ νεότερα άτομα που υποφέρουν από νΑ. Χορήγηση του αντιοξειδωτικού παράγοντα N-t-butyl-a-

phenylnitron (σαρωτή ελεύθερων ριζών) σε πειραματοζώα περιορίζει τα επίπεδα των οξειδωμένων πρωτεϊνών, ενώ διευκολύνει την εκτέλεση δύσκολων νοητικών λειτουργιών. Στην περιγραφείσα παραπάνω οξειδωτική καταστροφή πρωτεϊνών δεν περιλαμβάνονται μόνο ένζυμα αλλά και υποδοχείς νευρομεταβιαστικών ουσιών (20).

- Τέλος, ένα εύρημα που δεσπόζει σε πολλές ερευνημένες περιοχές του εγκεφάλου είναι η αύξηση της αμονοαμινοοξειδάσης-B (MAO-B) σε σύγκριση με τους μη αλλοιωμένους μάρτυρες. Το εύρημα αυτό είναι σημαντικό γιατί θα μπορούσε να αποτελέσει «δείκτη» για νευροεκφυλιστική κατάσταση στο γηράσκοντα εγκέφαλο. Το γεγονός ότι, με τη δράση της MAO-B, κατεχολαμίνη (ντοπαμίνη, νοραδρεναλίνη) οξειδώνονται ενώ ταυτόχρονα σχηματίζεται H₂O₂ είναι πολύ σημαντικό γιατί το H₂O₂ παρουσιάζει Fe⁺⁺ παρέχει HO[•] που είναι από τα δραστηρότερα οξειδωτικά μέσα που υπάρχουν και είναι δυνατό να προκαλέσει ισχυρή οξειδωτική βλάβη στον εγκέφαλο με επακόλουθο την νευρωνική εκφύλιση (20).

Πιθανά αίτια της νόσου του Alzheimer και συγγενών καταστάσεων

Παρά την εντατική έρευνα που διεξάγεται τελευταία το ποσοστό του πληθυσμού που υποφέρει από τη νόσο αυξάνεται ανησυχητικά. Παρουσιάζονται ακολούθως θεωρίες που αναφέρονται στα πιθανά αίτια της νόσου, χωρίς καμία να έχει πλήρως αποδειχθεί.

- Εγκεφαλική ισχαιμία, η οποία συνήθως οφείλεται σε απόφραξη εγκεφαλικών αγγείων. Συνέπεια είναι η έλλειψη οξυγόνου και υλικών για τη θρέψη του οργάνου, που καταλήγουν σε εκφύλιση του.

- Τραυματισμοί ορισμένων περιοχών του εγκεφάλου.

- Εμβολές αγγείων του εγκεφάλου ή έστω και ισχαιμικές εγκεφαλικές καταστάσεις. Ακόμη και αν ο θρόμβος διαλυθεί σύντομα ή παρέλθει η ισχαιμία (μετά π.χ. λύση σπασμού, στο στάδιο της επαναμάτωσης ο εγκέφαλος υφίσταται σοβαρή βλάβη (αρθρώως σχηματισμός μερικά ανηγμένων και συνεπώς δραστηκών μορφών οξυγόνου-δημιουργία υπεροξειδίων)).

- Οξειδωτικό Stress, αναλύεται παρακάτω.

- Διεγερσιμότητα, βλάβη που προκαλείται από έντονη διέγερση είτε μέσω των διεγερτικών αμινοξέων-διεγερτικών μεταβιαστών (γλουταμινικό και ασπαρτικό οξύ) είτε λόγω σπασμών από ποικίλα αίτια, π.χ. ηλεκτρισμός.

- Αυτόνοσοι μηχανισμοί. Ισως παίζουν το δικό τους ρόλο σε ορισμένες περιπτώσεις.

- Βλάβη από ακτινοβολία, μερικές φορές είναι σοβαρή.

- Τοξική δράση ποικίλων μέσων, εφόσον περάσουν το αιματοεγκεφαλικό φραγμό, γιατί, όπως είναι γνωστό, λίγες ουσίες μπορούν να τον διαπεράσουν εύκολα.

- Διατροφή πλούσια σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα έχει ενοχοποιηθεί για βλαπτική δράση στη λειτουργία των νευρώνων και πρώιμη γήρανση, εφόσον δεν συντρέχουν άλλοι παράγοντες. Ευθύνη για την εμφάνιση και τα αίτια της νόσου του

Alzheimer έχουν αποδοθεί και σε «βραδείς ιούς» (prions). Αυτοί είναι σειρά από παθογόνες πρωτεΐνες που μεταδίδουν λοιμώδεις νόσους με δυνατότητα και κληρονομικής μετάδοσης. Τελευταία ερευνώνται και οι σχετικοί γενετικοί μηχανισμοί. Οι μελέτες για τις κληρονομικά μεταδιδόμενες νόσους έχουν σαν αποτέλεσμα την αναθεώρηση αυτιλήψεων για τις νόσους αυτές και θα μπορούσαν ίσως να εξηγήσουν την απολογία μερικών εκφυλιστικών καταστάσεων του Κ.Ν.Σ. όπως η νόσος του Alzheimer (31) μερικές φορές ίσως.

- Αργίλιο. Έχει ενοχοποιηθεί κατά το παρελθόν και επειδή υπάρχουν πολλά στοιχεία για την παρέμβαση του σε νευροεκφυλιστικές καταστάσεις αναλύεται εκτενώς παρακάτω.

Το αργίλιο αποτελεί το μέταλλο που απαντά σε μεγαλύτερα ποσοστά από κάθε άλλο στο φλοιό της γης και ο ανθρώπινος οργανισμός είναι συνεχώς εκτεθειμένος σε αυτό. Μεταφέρεται σταδιακά στον άνθρωπο από τα μαγειρικά σκεύη, τα δοχεία διαφόρων αναψυκτικών, ποτών επεξεργασμένης τροφής, ψεκάσματα, αποσμητικά αντιδρωτικά, ή ενίεται με ορισμένες βαζίνες στην παρασκευή των οποίων χρησιμοποιείται και καταναλώνεται μερικές φορές σε μεγάλες ποσότητες ως $Al(OH)_3$ σαν αντιόξινο μέσο. Το Al έχει σταθερό σθένος 3 και έτσι συνήθως ενώσεις του σε υδατικά διαλύματα και εντός του οργανισμού παρέχουν Al^{+++} , $AlOH^{++}$, $Al(OH)_2^+$ υπό την ενυδατωμένη μορφή. Ο γαστρεντερικός σωλήνας αποτελεί ένα πολύ αποτελεσματικό φραγμό, ένα ανυπερβλήτο εμπόδιο στην είσοδο του αργιλίου στον οργανισμό. Πειράματα σε μύς και ανθρώπους έδειξαν ότι το αργίλιο χορηγούμενο σε πολύ μεγάλα ποσά προκαλεί αύξηση αυτού στους ιστούς και στα ούρα, που σημαίνει ότι ο γαστρεντερικός σωλήνας δεν είναι πλήρως αδιαπέραστος από το Al. Ακόμη έχει συζητηθεί η περίπτωση της εισόδου στους σφρητικούς, αισθητικούς νευρώνες μέσω του σφρητικού επιθηλίου και η διάδοσή του στον εγκέφαλο από τη χρήση αποσμητικού που έχει εισπνευσθεί. Μερικά φυτικά οργανικά οξέα όπως το κητρικό έχει βρεθεί ότι επαχύνουν την απορρόφηση του αργιλίου από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Το απορροφημένο αργίλιο μπορεί να συνδεθεί με τη μεταφέρουσα σίδηρο τρανσφερίνη. Τα ιόντα του αργιλίου μπορούν επίσης να εναποτεθούν στην αποθηκευτική για το σίδηρο φερριτίνη. Η τοξική-βλαπτική δράση του αργιλίου ανεκαλύφθη μόνο μετά την ανάπτυξη και εφαρμογή της μακροχρόνιας εφαρμογής της αιμοκάθαρσης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια. Βρέθηκε ότι πολλοί ασθενείς που διατηρούνται στη ζωή με αιμοκάθαρση αναπτύσσουν σοβαρό νευρολογικό σύνδρομο την «εγκεφαλοπάθεια αιμοδιαπίδυσης» (dialysis encephalopathy). Το γεγονός ότι αυξημένες ποσότητες αργιλίου βρέθηκαν στη φαιά ουσία του εγκεφάλου σε ασθενείς που απεβίωσαν από την εγκεφαλοπάθεια αιμοδιαπίδυσης οδήγησε στην απόδοση της νόσου αυτής στην τοξική δράση του αργιλίου. Βρέθηκε ακολούθως ότι το αργίλιο προκαλεί και απο-ανοργανοποίηση (demeralization) ιστού δηλαδή απομάκρυνση του Ca^{++} από τους ιστούς. Δεν υπάρχει πια σήμερα αμφιβολία για την ενοχή του Al στην εγκεφαλοπάθεια αιμοδιαπίδυ-

σης και σε άλλες συνοδές καταστάσεις απασβέτωσης των οστών. Το μέταλλο αυτό προς το παρόν ακόμη αποτελεί ένα σοβαρό κίνδυνο για τους υφιστάμενους αιμοδιαπιυτική κάθαρση νεφροπαθείς σε μερικά μέρη του κόσμου. Το αργίλιο σε πιο πρόσφατες ερευνητικές εργασίες έχει ενοχοποιηθεί στην παθογένεση της γεροντικής άνοιας και της νόσου του Alzheimer. Το ενδιαφέρον για τον πιθανό ρόλο του αργιλίου στη νόσο αυτή άρχισε όταν διαπιστώθηκε ότι οι πυρήνες των πλακών άνοιας Alzheimer παρουσίαζαν αυξημένη περιεκτικότητα σε αργίλιο και πυρίτιο. Σε άλλη περίπτωση (άνοια των Ινδιάνων Guam), βρέθηκαν αυξημένα ποσά Ca, Si και Al στους νευρώνες που παρουσιάζουν νευροϊνώδες κόμβους. Παρόλα αυτά δεν έχει δείχθει πέρα από κάθε αμφιβολία ότι μακρά έκθεση σε αργίλιο προκαλεί νόσο του Alzheimer. Έτσι, παρόλο που παρεντερικά χορηγούμενο αργίλιο σε γάτες, κουνέλια και ικτίδες προκαλεί την εμφάνιση NFT στους νευρώνες τους με εμφάνιση ίδια αυτής των κόμβων στη νόσο του Alzheimer. Εν τώτοις περιπτώσεις, δεν εμφανίζονται μετά από χορήγηση του Al με τον ίδιο τρόπο σε ανθρωποειδείς πιθήκους και δεν εμφανίζουν αυξημένα ποσά ασθενείς που εργάζονταν σε ορυχεία ή μεταλλουργία αργιλίου. Πιθανόν η νόσος του Alzheimer να ελαττώνει την παρεμπόδιση της διάβασης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού από το αργίλιο, και έτσι να φθάνει το αργίλιο ευκολότερα, σε μεγάλα ποσά, εντός του εγκεφάλου. Η νευροτοξικότητα του αργιλίου, που είναι διαπιστωμένη με μελέτες στους χρόνιους νεφροπαθείς, αν και δεν προκαλεί νόσο του Alzheimer, εν τούτοις σαφώς επιδεινώνει την ήδη υπάρχουσα νευρολογική βλάβη. Έτσι, μέρος των συμπτωμάτων της νόσου του Alzheimer πιθανώς σχετίζεται με τη συσσώρευση αργιλίου στον εγκέφαλο του ασθενή. Ως εκ τούτου, θεραπεία με στόχο την απομάκρυνση του Al από τον οργανισμό θα μπορούσε να αποδειχθεί χρήσιμη. Η δεσφεριοξαμίνη, πολύ καλός συναρμωτής του σιδήρου, δεσμεύει επίσης και το αργίλιο και έχει χρησιμοποιηθεί για την απομάκρυνση του Al επί αιμοδιαπιυτικής εγκεφαλοπάθειας. Παρόλα αυτά, η σταθερά σταθερότητας του συμπλόκου με το αργίλιο είναι πολύ μικρότερη από αυτή του συμπλόκου δεσφεριοξαμίνης - Fe, περίπου 106 τάξεις μεγέθους. Έτσι, σε μακράς διάρκειας χρήση παρατηρείται σημαντική απώλεια Fe^{+++} . Περισσότερο εξειδικευμένα μέσα δεσμευσης του αργιλίου βρίσκονται σε ανάπτυξη (20, 32). Υπάρχουν διάφορες υποθέσεις σχετικά με το μηχανισμό νευροτοξικότητας του αργιλίου:

Το αργίλιο πιθανά παρεμβαίνει σε μηχανισμό πρόσληψης Ca^{++} .

Πιθανότατα παρεμβαίνει στη βιοσύνθεση νευρομεταβιαστικών ουσιών όπως η ντοπαμίνη, η νοραδρεναλίνη και η αδρεναλίνη. Αναστέλλει το ένζυμο αναγωγής της διυδροπεριδίνης που καταλύει την εξαρτημένη από το NADPH αναγωγή της διυδροβιοπερίνης στην τετραυδροβιοπερίνη που είναι απαραίτητος παράγοντας για τη βιοσύνθεση της τυροσίνης και ως εκ τούτου και της ντοπαμίνης, νοραδρεναλίνης και αδρεναλίνης.

Παρεμβαίνει στη λιπιδική υπεροξειδωση. Το

Al, λόγω και του σταθερού του σθένους, δεν επάγει τη λιπιδική υπεροξειδωση, η παρουσία όμως μεγάλων ποσοτήτων Al^{+++} αυξάνει την από τον Fe^{++} επαγόμενη λιπιδική υπεροξειδωση μικροσωμικών μεμβρανών, λιπιδωμάτων ή ερυθροκυττάρων. Το φαινόμενο αυτό αποδίδεται στο ότι το Al ίσως παρεμβαίνει στα λιπίδια της μεμβράνης προκαλώντας μικρές αναδιατάξεις στα φωσφολιπίδια των μεμβρανών, οι οποίες συντελούν στη διάδοση των αλυσιδωτών αντιδράσεων της λιπιδικής υπεροξειδωσης. Η δράση αυτή του αργιλίου θα μπορούσε να συμβάλλει στη νευροτοξικότητά του, επειδή ο εγκέφαλος είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος σε αντιδράσεις ελευθέρων ριζών και οξειδωτικές βλάβες γενικότερα (20, 32).

Στο σημείο αυτό επανερχόμαστε στο ρόλο του λεγόμενου οξειδωτικού stress στην έκπτωση της νοητικής λειτουργίας, είτε αυτή είναι «φυσιολογική» είτε οφείλεται στη νόσο του Alzheimer. Εάν εξετασθούν προσεκτικά τα αίτια της νόσου μπορεί κανείς να διακρίνει ότι σχεδόν όλες οι περιπτώσεις έχουν ένα ισχυρό συστατικό οξειδωτικού stress, είτε καταλήγουν σ' αυτό, όπως εμπλοκή ελευθέρων ριζών ή δραστηκών μορφών οξυγόνου. Έτσι, αξίζει να σημειωθούν έστω και με συντομία οι επί μέρους μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται με τις διαδικασίες αυτές στον εγκέφαλο. Η μετά την ισχαιμία επανοξυγόνωση προκαλεί το σχηματισμό δραστηκών μορφών οξυγόνου, αρχική απία λιπιδικής υπεροξειδωσης, με σχηματισμό πλήθους ελευθέρων ριζών υπεροξυ-, αλκυλο- και αλκυλο- ριζών καθώς και διάφορα άλλα κυτοτοξικά προϊόντα όπως μηλονική διαλδεύδη. Κατά την προκαλούμενη κυτταρική βλάβη:

α) Ελευθερώνονται μεγάλα ποσά Fe^{++} που αρχίζουν νέα ενεργοποίηση του οξυγόνου και καταστροφή σημαντικών συστατικών του κυττάρου όπως λευκάματα, πυρηνικά οξέα, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα.

β) Έχουν ήδη ελαττωθεί ή εξαντληθεί τα αντιοξειδωτικά αποθέματα του οργάνου ή και του οργανισμού, όπως υπεροξειδική δεσμουτάση ή γλουταθειόνη ή τοκοφερόλη. Οι οξειδώσεις διευκολύνονται με την ελάττωση του pH λόγω σχηματισμού γαλακτικού οξέος που οφείλεται στις προκαλούμενες κυτταρικές βλάβες και έτσι επιτείνεται η διαδικασία της λιπιδικής υπεροξειδωσης και σχηματίζονται επιπλέον ελεύθερες ρίζες υδροξυλίου. Πιθανότατα λαμβάνει χώρα μετατροπή της ξανθοδευδρογονάσης σε ξανθοξειδάση η οποία στο βιολογικό περιβάλλον δίδει υπεροξειδικό ανιόν (O_2^-) που αποτελεί κύρια απία έναρξης λιπιδικής υπεροξειδωσης. Η διαδικασία αυτή δημιουργεί διεγερτικά αμινοξέα νευρομεταβιαστές (Glu, Asp) που προκαλούν συνεχείς πυροδοτήσεις στους νευρώνες με κατάληξη την καταστροφή τους πιθανώς μέσω του υπεροξειδικού ανιόντος. Οι συνεχείς πυροδοτήσεις δρουν νευροτοξικά λόγω εξάντλησης του ATP στους νευρώνες. Τέλος, έχει προταθεί η διαμέσου ελευθέρων ριζών σύνθεση συστατικού πρωτεϊνικής φύσης στις πλάκες άνοιας με τον ακόλουθο μηχανισμό: Πρόσφατα εμφανίσθηκε η θεωρία κατά την οποία η νευρωνική βλάβη στη νόσο του Alzheimer προκαλείται από ελεύθερες ρίζες που δημιουργούνται

κατά την αποικοδόμηση-διάσπαση του πεπτιδίου του β-αμυλοειδούς. Έχει δείχθει πειραματικά ότι β-αμυλοειδές πεπτίδιο αυθόρμητα διασπάζεται σε ελεύθερες ρίζες σε διαλύματα και αυτές παίρνουν μέρος σε αντιδράσεις που βλάπτουν τις μεμβράνες των νευρικών κυττάρων (33). Έτσι, με τη βοήθεια μεθόδων HPLC-MS, προσδιορίστηκε ότι το β-αμυλοειδές πεπτίδιο, σε υδατικό διάλυμα διασπάζεται με δημιουργία πεπτιδίων-ελευθέρων ριζών. Υποτίθεται ακολούθως ότι οι ελεύθερες αυτές ρίζες ενώνονται μεταξύ τους σχηματίζοντας συσσωματώματα που αποτελούν τις πλάκες άνοι-ας, ενώ μπορεί να προσβάλλουν βιομεμβράνες των νευρικών κυττάρων προκαλώντας δυσλειτουργικές τροποποιήσεις. Έτσι υποστηρίζεται ότι υπάρχουν ενδείξεις ότι τα β-αμυλοειδή πεπτιδία-ελεύθερες ρίζες προκαλούν μεμβρανική οξειδω-ση στον εγκέφαλο. Μεταξύ των σημαντικών πρω-τεϊνών που προσβάλλονται είναι αυτές που ρυθμί-ζουν τα εισερχόμενα ποσά Ca^{++} στο κύτταρο. Κατά συνέπεια, μεγάλες ποσότητες Ca^{++} εισέρ-χονται στο κύτταρο, με αποτέλεσμα το θάνατό του. Αναφέρεται επίσης ότι οι ελεύθερες ρίζες α-δρανοποιούν ένζυμα ενδοκυτταρικά σε καλλιέρ-γειες νευρώνων. Το πρότυπο αυτό με τις ελεύθε-ρες ρίζες πιστεύεται ότι ενισχύει πολλά και διά-φορα δεδομένα για τη νόσο σε ένα πιο συνεκτικό πλαίσιο. Έτσι το πρότυπο αυτό βρίσκεται σε συνέ-πεια με τη βραδεία έναρξη της νόσου. Νεότερα ά-τομα μπορεί να έχουν αυξημένο αντιοξειδωτικό δυ-ναμικό και να αντέχουν το οξειδωτικό stress πε-ρισσότερο από όσο τα ηλικιωμένα. Η γήρανση πι-θανόν διευκολύνει το σχηματισμό ελευθέρων ρι-ζών του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου. Πειραματικά α-ποδεικνύεται ότι οι σαρωτές ελευθέρων ριζών θα μπορούσαν να δράσουν και σαν αντι-Alzheimer φάρμακα. Βέβαια, υπάρχουν και διαφορετικές εκ-κτιμήσεις για τη δράση του β-αμυλοειδούς πεπτι-δίου επί των νευρώνων. Υποστηρίζεται ότι αυτό α-ναστέλλει τη λειτουργία των διαύλων K^{+} (34). Πα-ρόλο που η θεωρία αυτή συνδέει πολλά δεδομένα για τη νόσο, για να γίνει γενικά αποδεκτή θα πρέ-πει αρκετά να επιβεβαιωθούν και να δείχθει ότι η ευαισθησία στην ασθένεια του Alzheimer σχετίζε-ται με ελαττωμένα επίπεδα αντιοξειδωτικών πα-ράγοντων. Επίσης πρέπει αυτά να αποδειχθούν και με in vivo πειράματα και όχι μόνο σε καλλιέρ-γειες νευρώνων (35). Τέλος, επίσης πρόσφατα, σαν αιτία της νόσου, τουλάχιστον για μερικές πε-ριπτώσεις, έχει εμφανισθεί η περίπτωση κατά την οποία συγκεκριμένες γενετικές μεταλλάξεις είναι υπεύθυνες. Αυτές οι μεταλλάξεις συμβαίνουν στο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την πρόδρομη πρωτεΐνη του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου (β-APP). Η φυσιολογική λειτουργία του β-APP δεν έχει ακόμη πλήρως διευκρινισθεί, όμως έχει βρεθεί ότι η με-ταλλαγμένη μορφή οδηγεί σε επιταχυνόμενη εξω-κυτταρική και αγγειακή εναπόθεση του β-αμυλοει-δούς τμήματός του. Ορισμένες μεταλλαγμένες μορφές οδηγούν σε ταχύτερη εναπόθεση απ' όσο άλλες. Η επιταχυνόμενη εναπόθεση με τη σειρά της ερμηνεύει γιατί ορισμένα άτομα εμφανίζουν συμπτώματα γρηγορότερα από άλλα. Σημαντικό ποσοστό (30%) ασθενών με νόσο του Alzheimer φαίνεται ότι έχει κάποια γενετική προδιάθεση για

την ασθένεια. Σπάνια εμφανίζεται μία υπερέχουσα κληρονομούμενη μορφή νόσου του Alzheimer. Γε-νετικές μελέτες της οικογενούς αυτής μορφής έ-δειξαν ότι το ελαττωματικό γονίδιο βρίσκεται στο χρωμόσωμα 21, αλλά δεν έχει την ίδια έκφραση. Έρευνα του συνδρόμου Down έχει συμβάλει α-ποφασιστικά στην πρόοδο και κατανόηση πολλών αναπάντητων μέχρι τώρα ερωτημάτων για τη νό-σο του Alzheimer. Ατομα με σύνδρομο Down γεν-νώνται με τρία αντί για δύο αντίγραφα του χρωμο-σώματος 21, αναπτύσσουν δε σταθερά απειρία πλακών άνοι-ας και νευροϊνωδών κόμβων κατά την 4η ή 5η δεκαετία της ζωής τους, ενώ έχει βρεθεί ότι λίγες άμορφες εναποθέσεις αμυλοειδούς πρωτεΐνης μπορεί να αρχίσουν την εμφάνισή τους στα άτομα αυτά κατά τη διάρκεια των εφηβικών χρόνων, δεκαετίες πριν την ανάπτυξη των πλακών και των νευροϊνωδών κόμβων και την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων άνοι-ας. Το κρίσιμο αυτό εύρημα μαζί με την ανακάλυψη των αλλαγών της β-APP λόγω μεταλλάξεων στην κληρονομική νόσο του Alzheimer οδηγεί στο συμπέρασμα ότι συσσω-ματώματα της αμυλοειδούς πρωτεΐνης μπορούν να δρουν σαν το σημείο εκκίνησης των περισστέ-ρων, αν όχι όλων, των γεγονότων που ακολου-θούν στην ασθένεια αυτή. Είναι άγνωστο πως και γιατί η πρωτεΐνη, η οποία αρχικά είναι αδρανής, ο-δηγεί βαθμιαία σε εκτεταμένη μορφολογική και λειτουργική αλλαγή σε άξονες, δενδρίτες, νευρο-νικά κύτταρα και γλοιοκύτταρα που «ωριμάζουν» στον εγκέφαλο των θυμάτων της νόσου του Alzheimer. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι η πρω-τεΐνη αυτή παραμένει αδρανής, αλλά, όπως συσ-σωρεύεται με την πάροδο των ετών, προσελκύει και άλλα μόρια στα συσσωματώματα. Αυτά τα άλ-λα μόρια μπορεί στη συνέχεια να βλάψουν τους γύρω νευρώνες και γλοιοκύτταρα. Σύμφωνα με μία άλλη υπόθεση, η αμυλοειδής πρωτεΐνη η ίδια δρα βλαπτικά, αφού όμως φθάσει πρώτα σε μία κρίσιμη συγκέντρωση. Η βλάβη αυτή προκαλείται στους γύρω νευρώνες και γλοιοκύτταρα ή μπορεί ακόμη να τα καθιστά περισσότερο ευαίσθητα ή ευ-πρόσβλητα σε λεπτές βλαπτικές διαδικασίες που μπορεί να συμβαίνουν στον εγκέφαλο. Έχει δει-χθεί ότι η βαθμιαία άθροιση νευροϊνωδών κόμβων καθώς και άλλες δομικές αλλαγές στους νευρώ-νες και στις προεκτάσεις τους συντελούν σε στα-διακή αποσύνδεση των νευρωνικών κυκλωμάτων τα οποία εξυπηρετούν τη μνήμη και τη σκέψη. Με την πάροδο των ετών το μεταχιμακό (limbic) σύ-στημα και οι φλοιοί σύνδεσης (association cor-tices) που είναι ζωτικής σημασίας για την οργάνω-ση των νοητικών διαδικασιών εμφανίζονται όλο και περισσότερο να χάνουν την επαφή με άλλες νευ-ρωνικές περιοχές. Αυτή η αποσύνδεση συντελεί στην εξασθένηση και στην τελική καταστροφή δι-αδικασιών όπως η μνήμη και η κρίση, στην αφηρη-μένη σκέψη και λόγο, που είναι τόσο συνηθισμένα σε αρρώστους με τη νόσο αυτή. Επειδή οι κινητι-κές και αισθητικές λειτουργίες διαφραύονται της βλάβης μέχρι το τελικό στάδιο της νόσου, οι υπό-λοιπες αλλαγές δημιουργούν την τραγική εικόνα του ατόμου που βαδίζει, τρώει, αλλά δεν αντιλαμ-βάνεται τον κόσμο (20, 32).

Στην αερόβια ζωή ο τελικός αποδέκτης των η-

λεκτρονίων κατά την αναπνοή, για την σύνθεση του ATP στην αναπνευστική αλυσίδα, είναι το ο-ξυγόνο, το οποίο, με τη δράση της κυτοχρωμικής οξειδάσης, αλλά και του συστήματος P450, ανά-γεται λαμβάνοντας τέσσερα ηλεκτρόνια προς σχηματισμό νερού (36). Το 95% του εισπνεόμενου οξυγόνου ανάγεται έτσι, μέρος όμως αυτού, περί-που το 5%, ανάγεται μερικώς, λαμβάνοντας δύο μόνο ηλεκτρόνια και δίνοντας μερικώς ανηγμένες μορφές οξυγόνου,, πολύ δραστικά και τοξικά σώ-ματα, όπως υπεροξειδίου του υδρογόνου, ρίζες α-νιόντος υπεροξειδίου και υδροξυλίου (H_2O_2 , O_2^- , HO). Η διαδικασία αυτή μπορεί να διεκτετασθεί από διάφορα ενζυμικά συστήματα, π.χ. το P450, προσταγλανδινική συνθετάση, ξανθινοξειδάση, αλδεϋδική οξειδάση, αναπνευστικά ένζυμα στα μι-τοχόνδρια (37, 38). Βασικές μοριακές δομές και κυτταρικά συστατικά, αλλά και ενδιάμεσα προϊό-ντα που σχηματίζονται μπορούν να απομακρυν-θούν διαχεόμενα και αντιδρούν με συστατικά του οργανισμού ακόμη και μακριά από την περιοχή δημιουργίας τους. Συνεπώς, η κυτταρική και μο-ριακή δομή και λειτουργία διαταράσσεται, με απο-τέλεσμα σημαντική βλάβη (38). Ο οργανισμός, με την ικανότητα προσαρμογής που τον χαρακτηρί-ζει, έχει αναπτύξει αμυντικά συστήματα για προ-στασία από την οξειδωτική βλάβη: ένζυμα όπως καταλάση (CAT), υπεροξειδική δεσμουτάση (SOD), γλουταθειονική υπεροξειδάση, γλουταθει-ονική αναγωγάση, και πλήθος άλλων ενζύμων διορθωτικών των βλαβών που προκαλούνται από το οξειδωτικό stress (39), καθώς και το συνένζυμο Q στην ανηγμένη του μορφή, την ubiquinol (40), α-κόμη ενώσεις που σαρώνουν ελεύθερες ρίζες, ό-πως γλουταθειονή, κυστεΐνη, τοκοφερόλη και α-σκορβικό οξύ, αποτελούν μερικά από τα συνηθέ-στερα μέσα που χρησιμοποιεί ο οργανισμός για την αντιμετώπιση του οξειδωτικού stress στο άμε-σο περιβάλλον της προβολής από ελεύθερες ρί-ζες (20, 32, 38, 40, 41).

Κυτταρική βλάβη που οφείλεται σε πε-ρίσσεια δραστικών μορφών οξυγόνου

Περίσσεια δραστικών μορφών οξυγόνου και εξ αυτών κυτταρική βλάβη μπορεί να συμβεί κύρια είτε σε περιπτώσεις υπερπαραγωγής των μορ-φών αυτών είτε επί περιορισμού των εφεδριών του κυττάρου (ή οργανισμού) κατά το οξειδωτικό stress.

Οι βιολογικές μεμβράνες και εξ αυτών κύρια τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αποτελούν τον πρώτο στόχο των δραστικών μορφών οξυγόνου (π.χ. HO_2^- , HO). Η προσβολή αρχίζει με απόσπα-ση αλκυλικών H, εκκίνηση σειράς πλέον αλυσιδω-τών αντιδράσεων ελευθέρων ριζών με ενδιάμεσο σχηματισμό λιποϋπεροξειδίων και των αντίστοι-χων αλκοξυ-και αλκυλο-ριζών. Τελικά εμφανίζο-νται διάφορα ακόρεστα σώματα όπως αλκένια και διαλδεϋδες, εκ των οποίων η μηλονική είναι η ση-μαντικότερη, αποτελεί δε και δείκτη λιπιδικής υπε-ροξειδωσης (42, 43), δηλαδή του φαινομένου που μόλις περιγράφηκε (38, 44). Για ορισμένες από τις παραπάνω αντιδράσεις ίχνη σιδήρου είναι απα-ραίτητα (45). Η παρουσία Fe^{++} (+) επιτείνει τη λι-πιδική υπεροξειδωση (46). Επί της λιπιδικής υπε-

ροξειδωσης, μετά από θεωρητική μελέτη (47) ε-ξηχθησαν τα ακόλουθα συμπεράσματα: **α)** Ο διαχωρισμός και η συγκέντρωση των λιπιδίων στο μεμβρανικό διαμέρισμα προάγει τη διάδοση των αλυσιδωτών αντιδράσεων. **β)** Με την απουσία αντιοξειδωτικών, οι υπολογιζόμενες συγκεντρώσεις λιπουπεροξειδίων (LOOH) αυξάνονται γραμμικά με ταχύτητα 40μM/min όταν υπάρχει οξειδωτικό stress. **γ)** Η λιπιδική υπεροξειδωση εξαρτάται κρίσιμα από τις συγκεντρώσεις O₂ και η υπολογιζόμενη εξάρτηση είναι παρόμοια με την πειραματικά ευρισκόμενη. **δ)** Η λιπιδική υπεροξειδωση γρήγορα αποσβύεται με την παρουσία τοκοφερόλης και άλλων αντιοξειδωτικών όπως η SOD και η CAT. **ε)** Μικρά μόνο ποσά (1-50μM) ελεύθερου σιδήρου αρκούν για να εκκινήσουν λιπιδική υπεροξειδωση. **στ)** Σημαντική λιπιδική υπεροξειδωση συμβαίνει μόνο όταν οι κυτταρικοί αμυντικοί μηχανισμοί έχουν εξασθενήσει ή εξαντληθεί ή όταν παρακάμπτονται από το οξειδωτικό stress.

Οξειδωση πρωτεϊνών: Οι δραστηριές μορφές οξειδωτικού οξειδώνουν εύκολα διάφορα αμινοξέα ελεύθερα ή ενωμένα σε πρωτεΐνες αδρανοποιώντας έτσι ένζυμα (48). Οξειδούμενα αμινοξέα είναι η κυστεΐνη, η μεθειονίνη, η ιστιδίνη, η τρυπτοφάνη (49). Επιπλέον οι καρβονυλικές ενώσεις που σχηματίζονται και in vivo, κατά τη λιπιδική υπεροξειδωση όπως η μηλονική διαλδεύδη, αλλά όχι μόνο, αντιδρούν με αμινομάδες πρωτεϊνών και σχηματίζουν εγκάρσιες γέφυρες δια- ή ενδο-μοριακές σε πεπτιδικά ή πρωτεΐνες. Είναι ενδιαφέρον ότι τα προϊόντα που εναποτίθενται στα γηράσκοντα κύτταρα του εγκεφάλου και του μυοκαρδίου φαίνεται να είναι πολύ συγγενή χημικά προς τη λιποφουξίνη.

Οξειδωση νουκλεϊκών οξέων: Είναι γνωστό ότι η ιονίζουσα ακτινοβολία με τη φωτόλυση του υδατικού μέσου σχηματίζει HO· και με άλλους τρόπους οξειδώνεται το DNA με σοβαρές επιπτώσεις στη μεταγραφή, μετάφραση και αντιγραφή. Η βλάβη αυτή λαμβάνει χώρα και στο πυρηνικό DNA και περισσότερο στο μιτοχονδριακό (51, 52). Όλες οι βάσεις του DNA είναι ευαίσθητες στην οξειδωση, φαίνεται όμως ότι η θυμιδίνη είναι περισσότερο από όλες. Το H₂O₂ παρουσία Fe⁺⁺(+) ή Cu⁺(+) δίνει HO· που προκαλεί τη βλάβη προσβάλλοντας το σάκχαρο και τις βάσεις. Τα νουκλεοζίδια θυμιδίνη-γλυκόλη και 8-υδροξυ-2-δεοξυουανοσίνη θεωρούνται «βιοδείκτες» της οξειδωτικής βλάβης του DNA (53). Υπάρχουν ενζυμικοί και μη ενζυμικοί μηχανισμοί για να προστατέψουν ή να διορθώσουν τις βλάβες αυτές. Πλην των ξενοβιοτικών υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που προκαλούν ανάλογες βλάβες όπως υψηλή θερμική διατροφική πρόσληψη, υψηλοί μεταβολικοί ρυθμοί που συνοδεύονται από αυξημένους δείκτες οξειδωτικών βλαβών του DNA (54). Κατά τη γήρανση, οι υπάρχοντες φυσιολογικοί μηχανισμοί άμυνας του οργανισμού από το οξειδωτικό stress είναι λιγότερο αποτελεσματικοί (55).

Αναφέρουμε παρακάτω κυτταρικές δραστηριότητες στον εγκεφαλο που συντελούν σε νευρική εκφύλιση και που είναι, αν όχι άμεσα σαφέστατα, όμως έμμεσα συνδεδεμένες με οξειδωτική βλάβη.

Δραστηριότητα μικροσωμικών ενζύμων: Το σύστημα αυτό έχει κύριο σκοπό τη μετατροπή ξενοβιοτικών σε περισσότερο πολικές ενώσεις ώστε να επιταχύνεται η από τον οργανισμό, κύρια δια των νεφρών, απομάκρυνσή τους. Εκ των μικροσωμικών αυτών ενζυμικών συστημάτων, το κυριότερο είναι αυτό της NADPH-κυτοχρωμικής P450-αναγωγής/κυτοχρώματος P450. Κατά την οξειδωση του υποστρώματος-φαρμάκου από το σύστημα αυτό καταναλώνεται περισσότερο O₂ από όσο απαιτείται για την οξειδωση του φαρμάκου και του σχηματισμού του αντίστοιχου ποσού ύδατος (futile cycling) (56). Η περίσσεια αυτή ανάγεται μερικώς από τη NADPH-κυτοχρωμική b₅-αναγωγή σε O₂⁻ και ακολούθως παράγεται H₂O₂ και έτσι αρχίζουν διαδικασίες που καταλήγουν σε οξειδωτική βλάβη. Το σύστημα αυτό βρέθηκε και στον εγκέφαλο (57).

Δραστηριότητα μιτοχονδρίων: Το σύστημα μεταφοράς ηλεκτρονίων στα μιτοχόνδρια του εγκεφάλου που οξειδώνουν NADH και FADH₂ που παράγονται κατά τον κύκλο του Krebs αποτελείται από ποικιλία οξειδοαναγωγικών παραγόντων (φλαβοπρωτεΐνη, Fe- και S-ούχες πρωτεΐνες, κυτοχρώματα, συνένζυμο Q). Ελεύθερες ρίζες σχηματίζονται κατά τη μεταφορά ηλεκτρονίων και ο ρυθμός σχηματισμού O₂⁻ είναι ανάλογος του χρησιμοποιούμενου O₂ από τα μιτοχόνδρια. Σημαντικές ποσότητες σχηματίζονται όταν αναστέλλεται η ροή ηλεκτρονίων (ροτενόνη, αντιμικίνη). O₂⁻ παράγεται από το σύστημα της NADH-αφυδρογονάσης στο σύμπλοκο I και το τμήμα της οξυβικινόνης-κυτοχρώματος b (58). Η οξυβικινόνη πάντως λειτουργεί και σαν ισχυρός προστατευτικός παράγοντας των ενδοκυτταρικών μεμβρανών, προστατεύοντας από την προσβολή ελευθέρων ριζών και σταθεροποιώντας λιπιδωσυσσωματικές μεμβράνες (59). Από το μιτοχόνδριο λίγες ποσότητες O₂⁻ διαφεύγουν και τούτο γιατί εξουδετερώνονται από τη δεσμοουτάση (MnSOD). Οι με τη γήρανση μειωμένες ποσότητες GSH και cyt a₃₃ που εμφανίζονται, ενισχύουν την άποψη του αυξημένου οξειδωτικού stress λόγω αυξημένου O₂⁻ στην αναπνευστική αλυσίδα. Παρέμβαση αναστολέων της αναπνευστικής αλυσίδας λόγω ελαττωμένης παραγωγής των προστατευτικών ενζύμων οδηγεί σε ελάττωση σύνθεσης ATP, αύξηση O₂⁻ με τελικό αποτέλεσμα την κυτταρική εκφύλιση και θάνατο (60).

Νευρική εκφύλιση και θάνατος από EAA μέσο Ca⁺⁺ και οξειδωτικό stress:

Γενικευμένο εγκεφαλικό τραύμα, υπογλυκαιμία, υποξία και ισχαιμία δυνατόν να προκαλέσουν επιλεκτικά νευρικές αλλοιώσεις σε ιππόκαμπο, νεοφλοιό και ραβδωτό σώμα. Περισσότερο ευαίσθητοι είναι οι νευρώνες που διεγείρονται από τα EAA, απολήξεις των οποίων φέρουν τους αντίστοιχους υποδοχείς (61). Στην τοξική δράση των EAA (που για να εμφανισθεί πρέπει τα EAA να έχουν μακρά παρουσία και να έχουμε GABA-εργική έλλειψη) συμμετέχουν Ca⁺⁺ τα οποία με Na⁺ εισέρχονται στο κύτταρο προκαλώντας πολλαπλή βλάβη (πλην της οσμωτικής λόγω και εισόδου H₂O). Τα Ca⁺⁺ ενδοκυτταρικά απαιτούν ενέργεια (ATP) για να απομακρυνθούν, η οποία στην κατάσταση αυτή λείπει. Η φωσφολιπάση A₂ ενεργοποι-

ούμενη από το Ca⁺⁺ ελευθερώνει αραχιδονικό οξύ από φωσφολιπίδια και αυξάνει έτσι το σχηματισμό παραγόντων φλεγμονής όπως προσταγλανδίνες, θρομβοξάνια, λευκοτριένια, ενώ ταυτόχρονα αυξάνει τα υπεροξειδωμένα λιπαρά οξέα (62, 63). Επίσης ενεργοποιούνται μη λιπιδωσυσσωματικές πρωτεάσες (καλπαΐνη) που επάγουν τη μετατροπή της δευδρογονάσης της ξανθίνης σε ξανθινοξειδάση που και αυτή όπως το σύστημα της προσταγλανδινικής συνθέσεως συντελούν στην παραγωγή O₂⁻ (64). Ακόμη τα Ca⁺⁺ ενεργοποιούν ενδοουκλεάσες που τελικά μπορούν να οδηγήσουν στον προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο (65). Φωσφολιπάσες και Ca⁺⁺, μαζί ή μόνες, εκκινούν λιπιδική υπεροξειδωση νευρωνικών μεμβρανικών λιπιδίων. Ταυτόχρονα ελαττώνονται κατά την κατάσταση αυτή τα αποθέματα GSH για την αντιμετώπιση της αναπτυσσόμενης οξειδωτικής βλάβης.

Αναφέρουμε παρακάτω μερικούς ακόμα βιοχημικούς μηχανισμούς που συντελούν σε νευροεκφύλιση.

Αναστολείς της MAO: Η MAO-B κατά τη δράση της, ως ήδη αναφέρθηκε, παράγει H₂O₂ το οποίο, παρουσία ιχνών Fe⁺⁺, δίνει το εξαιρετικά τοξικό HO·. Το ένζυμο αυτό είναι από τα ελάχιστα του οποίου η δράση αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας (66). Ταυτόχρονα με την πάροδο της ηλικίας αυξάνει το ποσό της νευρομελανίνης, χρωστικής που αποτελεί προϊόν αυτοοξειδωσης κύρια κατεχολαμινών (67), συνδέεται με κυστεΐνη και με λιποφουξίνη και στη διαδικασία σύνθεσης συμμετέχουν τα λιπιδωσυσσωματικά ένζυμα (68). Η χρωστική αυτή παρουσία σιδήρου ενεργοποιεί O₂ και κάτω από ορισμένες συνθήκες δυνατόν και να δεσμεύει HO· (69).

Σίδηρος: Αυτός επάγει υπεροξειδωση βιομορίων μετά από αντίδρασή του με ενεργές μορφές οξειδωτικού και ως εκ τούτου δυνητικά μπορεί να καταστεί επικίνδυνος. Για να συμβεί αυτό πρέπει ή να είναι ελεύθερος ή χαλαρά ενωμένος. Ο ρόλος του σιδήρου στη δομή και τη λειτουργία βιομορίων είναι πολύ σημαντικός και ως εκ τούτου η παρεμπόδιση οξειδωτικής βλάβης με την απομάκρυνσή του δια της συμπλοκοποίησης του δεν είναι εύκολη υπόθεση (70). Ο σίδηρος, πλην της κυτταρικής βλάβης λόγω λιπιδικής υπεροξειδωσης, συντελεί στην κυτταρική βλάβη και δια της διάνοιξης διαύλων Ca⁺⁺ με συνέπεια τα όσα για το Ca⁺⁺ αναφέρθηκαν προηγουμένως. Στις εκφυλισμένες, πάντως, έτσι περιοχές του εγκεφάλου εμφανίζονται αυξημένα ποσά υλικών που αντιδρούν με το 2-θειοβαρβιτουρικό οξύ (TBA). Έχει αναφερθεί ότι υπόλοιπα οξειδωμένης προλίνης εμφανίζονται στις αμιλοειδείς αποθέσεις στον εγκεφαλο ασθενών με νΑ, η εναπόθεση αυτή επάγεται με μηχανισμούς ελευθέρων ριζών (71), ενώ έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει αύξηση ευαισθησίας στο σίδηρο/οξειδωτικό ή αύξηση των υλικών που αντιδρούν με TBA σε ασθενείς με αυτή τη νόσο (20). Τα σχηματιζόμενα υπεροξειδία ακόρεστων λιπαρών οξέων απομακρύνονται εύκολα από τα φωσφολιπίδια με τη δράση της φωσφολιπάσης A₂ που ενεργοποιείται από το εισρόν Ca⁺⁺. Το λιπιδωσυσσωματικό, αν δεν ακυλωθεί

σύντομα εκ νέου, αποσταθεροποιεί τη βιολογική μεμβράνη, ενώ από τα ελευθερούμενα μόρια α-ραχιδονικού οξέος, όπως ήδη αναφέρθηκε, συντίθενται παράγοντες φλεγμονής υποβοηθώντας το σχηματισμό O_2^- άρα και τη λιπιδική υπεροξειδωσιση. Η αντικατάσταση του ακόρεστου οξέος στο φωσφολιπίδιο βαθμιαία γίνεται με κορεσμένα οξέα. Αποτέλεσμα της χημικής τροποποίησης της σύστασης της μεμβράνης η οποία και λόγω της παρουσίας του λυσοφωσφολιπίδιου διαταράσσεται δομικά, είναι να παρουσιάζεται ευκολότερη πρόσβαση όχι μόνο για παραπέρα οξειδωτική βλάβη αλλά και για δράση πεπτιδασών ενδομεμβρανικά επί της APP ώστε να αρχίσει η διαδικασία, που ήδη περιγράφηκε, του σχηματισμού πλακών άνοιας ή του αμυλοειδούς (72, 73). Δυσλεπουργίες της ομοιόστασης του Fe^{++} ή/και του Ca^{++} οδηγούν σε βλάβες στη δομή και λειτουργία νευρωνικών μεμβρανών του ενδοσκελετού (20).

Από την εμπειρισταταμένη ανάλυση των βιοχημικών αλλαγών και πολλές φορές του εμπλεκόμενου μοριακού μηχανισμού τους, θεωρούμε ότι είναι ευκολότερη η ορθολογική προσέγγιση στην ανακάλυψη μορίων που θα παρουσιάζουν αυξημένη πιθανότητα για ευνοϊκή δράση στη νόσο του Alzheimer και τη γεροντική άνοια.

Βιβλιογραφία

1. Κουρουνάκης Π.Ν., Ρέκκα Ε. Σχεδιασμός Φαρμάκων Γραφικές Τέχνες Α. Σιώνη-Σ. Χατζηγιάντου, Θεσσαλονίκη 1992.
2. Κουρουνάκης Π.Ν., Ρέκκα Ε. Σύγχρονος Σχεδιασμός Φαρμάκων, Ιατρική, 1993, 63, 127-133.
3. Thompson T.L., Dementia in "Textbook of neuropsychiatry", 1987, Hales R. E., & Yudofsky S.C., (Eds). The American Psychiatriy Press, New York, p. 107-124.
4. Burn A., Gustafson L., England E., "Subcortical Pathology of Alzheimer's Disease" 1990. Wurtman R.J., Corkin S., Growdon J.H., & Ritter-Walker E. (Eds), Raven Press, New York vol. 51, p. 73-77.
5. Braak H., Braak E., Acta Neuropathol, 1991, 82, 239-259.
6. Perl D. P., Pendeleburg W.W., "Neuropathology of Alzheimer's disease and related dimentias" in Psychopharmacology: The third generation progress, 1987, Metzler H.Y., (Ed), Raven Press, New York, p. 881-885.
7. Dyrks T., Dyrks E., Hartman T., Masters C., Beurenther K., J. Biol. Chem., 1992, 267, 18210-18217.
8. Beurenther K., Bush A. I., Dyrks T., Koning G., Monning U., Mulzhump G., Prior R., Schunbert W., Ann. N.Y. Acad. Sci., 1991, 640, 129-139.
9. Golgaber D., Schemechtel D.E., "Expression of the amyloid β -protein precursor gene." in Anvances in Neurology, 51, Alzheimer's disease, 1990, Wurtman R.J., Corkin S., Growdon J.H., Ritter-Walker E., (eds) Raven Press, N. Y., p. 163-169.
10. Perry R. H., Br. Med. Bull., 1986, 42, 34-41.
11. Perry E. K., Br. Med. Bull., 1986, 42, 63-69.
12. Wulfert E., XIII Int. Symp. Med. Chem. Paris 1994, ML4.
13. Masters C. L., Simms G., Weimman N. A., Multhamp G., Mc Donald B. L., Beurenther K., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1985, 82, 4245-4249.
14. Holtin's J.R., Gerison S., Dementia, 1992, 3, 147-185.
15. Baker G. B., Reynolds G. P., Neurosci. Lett. 1989, 100, 335-339.
16. D' Amato R. J., Zweig R. M., Whitehouse P.J., Wash G. L., Singer H., Mayeux R., Price D. L., Singler S. H., Ann. Neurol. 1987, 22, 229-236.
17. Bowen D. M., Davison A. N., Br. Med. Bull. 1986, 42, 75-80.
18. Boweri R. M., Lowe S. L., Palmer A. M., Tacrine in relation to aminoacid transmitters in Alzheimer's disease in "Advances in Neurology, Alzheimer's disease vol. 15. p. 91-102. Wurtman R. J., Corkin S., Growdon J. H., Ritter-Walker E., (Eds). 1990, Raven Press New York.
19. Yung A. B., Egg G. E., Excitation amino acid receptors in the brain: membrane binding and receptor autoradiographic approaches in "Trends in Pharmacological sciences". The pharmacology excitation aminoacids, Special report p. 18-24. Lodge D., and Collindridge G. L., (Eds) 1991 Elsevier, Amsterdam.
20. Götz M.E., König G., Diederer P., Younud M.B.H., Oxidative Stress: Free Radical production in Neuronal degeneration. Pharmac. Ther. 1994, 63, p. 37-122.
21. Geddes J. W., Ulas J., Brunner L.C., Choe W., Cotman C. N., Neuroscience, 1992, 50, 23-34.
22. Quirin R., Martel J. C., Robitaille Y., Etienn P., Wood P., Nair N. P. V., Gauthier D., Can. J. Neurol. Sci. 1986, 13, 503-510.
23. Tucek S., Ricmy J., Dolezal V., Advances in the Biology of cholinergic neurons. "In advances in Neurology, Alzheimer's disease". 1990, Wurtman R. J., Corkin S., Growdon J. H., Ritter-walker E., (Eds) Raven Press vol. 51, p. 109-115.
24. Cooper S. J., Drug Treatments, Neurochemical Change and Human Memory Impairment in "Clinical Management of Memory Problems" B. A. Wilson B. A., N., Moffat (Eds) An Aspen Publication p. 132.
25. Wurtman R. J., Blusztadgin J. K., Ulust H. Civiella I. L. G., Bugukuyal R. L., Growdon J.H., Slack B.E., Choline metabolism in cholinergic neurons, implications for the pathogenesis of neurodegenerative disorders. "In Advances in Neurology, Alzheimer's disease." 1990, 51, p. 117-125.
26. Sparks D. C., Dekosky S. T., Marbesberg W. R., 1988, Arch. Neurol. 45, 994-999.
27. Lawlor B.A., Sunderland T., Martinez R. A., Molckan S. E., Weingardener H., Drugs and Memory in "Memory Disorders", 1991, Yanoghira T., Petersen R. C., (Eds) p. 94.
28. Sunderland T., Tariot P. N., Cohen R. M., Weingardener H., Mueller E.A., Morphy D.L., Arch. Gen. Psychiatry 1987, 44, 418-426.
29. Summers W. K., Majouski L.V., March Q. M., Tachiki K., Kling A. 1986, N. Engl. J. Med. 315, 1241-1245.
30. Selkoe D. J., Sci. Am. 1992, Sept. p. 135-142.
31. Prusiner S. B. XIIIth Int. Symp. Med. Chem. Paris 1994, PL2.
32. Halliwell B., Gutteridge J. M. C., Lipofuscine in free Radicals in Biology and Medicine, 2nd ed., Clarenton Press, Oxford, 1991.
33. Butterfield D. A., Hensley K., Matson M., Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1994, 91, 3270.
34. Reseachers of National Institute of Health USA, Science 1994, April 8, 264, 276.
35. News of the Week, Chem. Eng. News 1994, April 18, 4-5.
36. Comporti M., Chem. Biol. Interact. 1989, 72, 1-52.
37. Boveris A., Oshimo N., Chance B., Biochem. J., 1972, 128, 617-630.
38. Kourounakis P. N., Rekkas E., Demopoulos V. J., Tani Ek., Andreadou I., Alexandrou E., "Metal ions in Biology and Medicine" vol. 2, Athanasopoulou J., Colley Ph., Etienne J., Theophanides Th. (Eds) John Libbey, Eurotext, Paris 1992, 265-268.
39. Hirsch E. C., Ann. Neurol. 1992, 32, 88-93. suppl.
40. Frosmark P., Aberg F., Norling B., Nordenbrand K., Dullner G., Ernster L., FEBS Lett. 1991, 285, 39-43.
41. Chow C. K., Free Radic. Biol. Med. 1991, 11, 215-232.
42. Nair V., Turner G.A., Lipids, 1984, 19, 804-805.
43. Pryor W. A., Godberg S. S., Free Radical Biol. Med. 1992, 10, 177-184.
44. Gurrati A. N., Free Radic. Biol. Med. 1985, 1, 87-95.
45. Gutteridge J. M. C., Halliwell B., Harrison A., Blake D.R., Biochem. J., 1982, 209, 517-560.
46. Halliwell B., Reactive oxygen species and the central nervous system. "Free Radicals in the Brain" Aging, Neurological and Mental Disorders. Pacher L., Pripko L., Christen Y., (Eds) Springer-Verlag, Berlin 1992, 21-40.
47. Babb C. F., Steiner M. G., Free Radical Biol. Med. 1990, 8, 417-485.
48. Stautman E. R., Berkett B.S., J. Biol. Chem. 1991, 266, 17201-17211.
49. Sies H., Biochemie des oxidatives stress. Angew. Chem. 1986, 98, 1061-1074.
50. Frankel K., Pharmac. Ther. 1992, 53, 127-166.
51. Simic M.G., Bertold D. S., Karan L. R., Mutat. Res. 1989, 214, 3-12.
52. Richter C., Mutat. Res. 1992, 275, 249-255.
53. Simic M., Environ. Carcinog. Rev., 1991, C, 113-153.
54. Simic M. G., Bergtold D. S., Mutat. Res. 1991, 250, 17-24.
55. Rao K. S., Loeb L. A., Mutat. Res. 1992, 275, 317-329.
56. Kourounakis P. N., Rekkas E., Steroids Drug Response and Metabolism. A Pharmacochemical Approach to Defensive Steroids. Ellis Horwood in press.
57. Bahmore S., Anandotherer H. K., Shankar S. K., Ravid-Ranarath V., Biochem. Pharmacol. 1992, 44, 1223-1225.
58. Tuttens J. F., Boveris A., Biochem. J., 1980, 191, 421-427.
59. Ernster L., Forsmark L., Nooden B., Brand K., Biofactors, 1992, 3, 241-248.
60. Sohal R. S., Sohal B. H., Mech. Aging Rev. 1991, 571.
61. Bridges R. J., Hatalshi C. G., Shims S. N., Cuonoring B. J., Vijayan V., Kundi A., Catman C. W., Neuropharmacology, 1992, 31, 899-907.
62. Orrenius S., Le Conkey D. J., Bellano G., Nicotera P., Trends Pharm. Sci. 1989, 10, 281-285.
63. Sevarian A., Kim E., Free Radical Biol. Med. 1985, 1, 263-271.
64. Dykens A. Stern A., Trenker E., J. Neurotransm. 1987, 49, 1222-1228.
65. Fuerthrop D. J., Boobis A. P., Davis D.S., Arch. Toxicol. 1991, 65, 437-444.
66. Nakamura S., Kawamoto T., Akigushi I., Kameyama M., Nakamura N., Kimura H., Acta Neuropath. 1990, 80, 419-425.
67. Bindoli A., Rigobello M. P., Deeple D. J., Free Rad. Biol. Med. 1992, 13, 391-405.
68. Fornstems B., Carlsson A., Neuropharmacology, 1991, 30, 463-468.
69. Ben-Schacher D., Riederer P., Youndia M. B. H., J. Neurochemistry 1991, 57, 1609-1614.
70. Crowe A., Morgan E. H., Brain Res. 1992, 592, 8-16.
71. Zemlan F.F., Thienhaus O. J., Bosmann H.B., Brain Res. 1989, 476, 160-162.
72. Selkoe D. J., Neuron. 1991, 6, 487-498.
73. Nitsch R.M., Blusztayin J. K., Pitas A. G., Slack B. E., Growdon J. H., Wurtman R. J., Proc. Nat. Acad. Sci. USA 1992, 89, 1671-1675.

Κυρίες, Κύριοι,

Ο λόγος της ανάπτυξης του συγκεκριμένου αντικειμένου, σαν ένα δείγμα πρακτικής εφαρμογής του TQM, είναι η προσπάθειά μας να βοηθήσουμε τα νοσοκομεία, στο να διαχειρίζονται καλύτερα τα αποθέματα των φαρμάκων, λαμβάνοντας κάποιες ιδέες της δικής μας εμπειρίας.

Πριν όμως μπούμε στο συγκεκριμένο αντικείμενο, ας ρίξουμε και πάλι μια ματιά σε μερικούς ορισμούς που αφορούν στην Ποιότητα - Ολική Ποιότητα.

Κατ' αρχήν πως ορίζουμε την ποιότητα ... Απεικ. (2)

Λίγες διευκρινήσεις, για να γίνουν πιο κατανοητοί οι ορισμοί:

Διασφάλιση Ποιότητας ...Απεικ. (3)

Έλεγχος Ποιότητας ..Απεικ. (4)

Διαφορές μεταξύ Διασφάλισης/Ελέγχου Ποιότητας ..Απεικ. (5)

Διαχείριση Ποιότητας ...Απεικ. (6)

Όπως βλέπουμε στον τελευταίο ορισμό, ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στο οργανόγραμμα μιας εταιρείας/υπηρεσίας και στην σαφήνεια των αρμοδιοτήτων.

Οι σχέσεις ενός Τεχνικού τμήματος μιας Φαρμακευτικής εταιρείας, με ένα Νοσοκομείο, περιορίζονται στον εφοδιασμό και τις εισπράξεις ... Απεικ. (7)

Ποιά είναι το σύνθετο πρόβλημα με τον εφοδιασμό των Νοσοκομείων; ... Απεικ. (8)

Σοβαρό πρόβλημα αποθεμάτων αντιμετώπιζε και η δική μας εταιρεία στο παρελθόν. ...Απεικ. (9)

Γνωρίζοντας την τεράστια αξία του χρήματος, τα συγκεκριμένα αποθέματα, πέρα από το γεγονός ότι είχαν εξαιρετικά υψηλό κόστος, ταυτόχρονα - όπως διαπιστώθηκε- δεν εξασφάλιζαν ομαλό εφοδιασμό της αγοράς. Π.χ. υπήρχαν ιδιοσκευάσματα που κάλυπταν τις ανάγκες πωλήσεων για έναν και πλέον χρόνο και άλλα ιδιοσκευάσματα με μηδενικό απόθεμα.

Έτσι λοιπόν, κατά το στάδιο καθορισμού πολιτικής αποθεμάτων των ετοιμών προϊόντων, πραγματοποιήσαμε έρευνα αγοράς μεταξύ των πελατών μας, προκειμένου να αποφασίσουμε στον καθορισμό του ιδανικού κατά το δυνατόν Customer Service Level (Επίπεδο Εξυπηρέτησης Πελάτου).

Με απλά λόγια, όπου επρόκειτο να παρθούν αποφάσεις, οι οποίες είχαν άμεση σχέση με τον καταναλωτή, η πολιτική καθορίστηκε βάσει των δικών του αναγκών.

Η πρώτη μας κίνηση ήταν η προσπάθεια ανάλυσης του προβλήματος, στις συνιστώσες που το δημιουργούσαν ... Απεικ. (10)

Μετά από την ανάλυση του προβλήματος, ήταν αναγκαίο, να υπάρξει αντίδραση και μάλιστα άμεση ... Απεικ. (11) & (12)

Σχηματικά, η όλη διαδικασία, μπορεί απλά να παρασταθεί με την Απεικ. (13)

Όπως φαίνεται με την Απεικ. (14), κάθε χρόνο υπήρχε χώρος για βελτίωση, η οποία είναι μια διαρκής διαδικασία, όπως τούτο χαρακτηριστικά τονίζεται και στο τελικό συμπέρασμα. ...Απεικ. (15)

ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ

ΤΟΥ ΤQΜ

Η Ελληνική Εμπειρία

Εφαρμογές στη διαχείριση του stock των φαρμάκων

Ιγνάπιος Αβαγιανός,
Χημικός Τεχνικός Διευθυντής
της Ciba-Geigy Ελλάς ABEE

ΠΟΙΟΤΗΤΑ (Quality)

Είναι το σύνολο των χαρακτηριστικών ενός προϊόντος ή μιας υπηρεσίας που συμβάλλει στη δυνατότητα να ικανοποιεί καθορισμένες ή προκτούσες ανάγκες

ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (Quality assurance)

Σύστημα διαχείρισης, σχεδιασμένο για να δημιουργεί εμπιστοσύνη στο μέγιστο βαθμό ότι σε ένα προϊόν ή σε μια υπηρεσία έχει επιτευχθεί μια δεδομένη στάθμη ποιότητας με την ελαχίστη δαπάνη

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (Quality Control)

Είναι οι ενέργειες εκείνες που παρέχουν τη δυνατότητα μέτρησης και ρύθμισης των χαρακτηριστικών ενός εidos προϊόντος ή υπηρεσίας με βάσει καθορισμένες απαιτήσεις

ΔΙΑΣΦΑΛΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (Quality Assurance)

Με τη Διασφάλιση Ποιότητας, εξασφαλίζεται ότι ο σχεδιασμός ή παραγωγή ή επεξεργασία και ο έλεγχος έχουν γίνει σύμφωνα με τα πρότυπα

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (Quality Control)

Ο έλεγχος ποιότητας αναφέρεται στις πραγματικές φυσικές ενέργειες δια, σταθμοποίησης, μέτρησης, δοκιμής

ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ (Quality Management)

Είναι το τμήμα της ευρύτερης Διοικητικής Λειτουργίας που καθορίζει και εφαρμόζει την πολιτική της ποιότητας

Για να υπάρξει ορθή Διοικητική Λειτουργία είναι απαραίτητη η ύπαρξη οργανογραμμάτων με σαφείς οργανωτικές αρμοδιότητες

ΠΟΙΑ Η ΣΧΕΣΗ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΜΑΣ ΜΕ ΕΝΑ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ

1. ΠΑΡΑΓΕΛΙΟΛΗΨΙΑ - ΕΦΟΔΙΑΣΜΟΣ
2. ΕΙΣΠΡΑΞΕΙΣ

MANAGEMENT ΟΛΙΚΗΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΣΤΟΝ ΧΩΡΟ ΤΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

1. ΠΑΡΑΓΕΛΙΟΛΗΨΙΑ - ΕΦΟΔΙΑΣΜΟΣ ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ 8

- 1α. Επιτροπές λιγνένων προϊόντων χωρίς να έχει μελετηθεί για παραγγελία από την περυσινή της πρώτης αγοράς
- ΛΑΘΟΣ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΑΝΑΓΚΩΝ
- 1β. Επιτροπές λιγνένων προϊόντων ενώ έχουν μελετηθεί νέες παραγγελίες μεταξύ πρώτης αγοράς και επιστροφής
- ΛΑΘΟΣ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ (F.I.F.O.)

ΤΟ ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΤΗΣ CIBA-GEIGY ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΥΛΙΚΩΝ 9

ΤΟ 1984 ΤΑ ΑΠΟΘΕΜΑΤΑ ΜΑΣ ΗΤΑΝ 6,2 ΜΗΝΕΣ ΣΕ ΑΞΙΕΣ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ / ΥΛΙΚΩΝ

ΤΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΤΟΥ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΟΣ 10

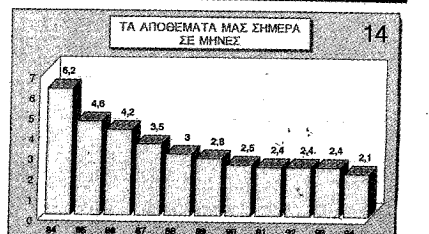
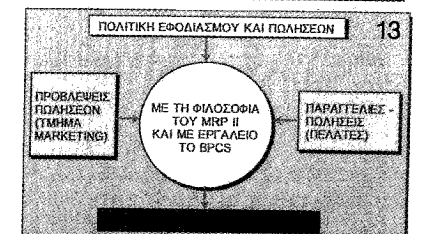
1. ΑΣΑΦΕΙΑ ΑΡΜΟΔΙΟΤΗΤΩΝ ΜΕΤΑΞΥ ΤΜΗΜΑΤΩΝ
2. ΕΛΛΕΙΨΗ ΣΤΡΑΤΗΓΙΚΗ ΚΑΙ ΤΑΚΤΙΚΗ ΓΙΑ ΑΠΟΘΕΜΑΤΑ
3. ΚΑΚΗ ΑΞΙΟΠΟΙΗΣΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΩΝ ΣΤΟΙΧΕΙΩΝ
4. ΔΥΣΚΙΝΗΤΟ ΜΗΧΑΝΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ
6. ΠΑΡΗΜΕΛΗΣ ΕΚΤΡΑΔΕΥΣΗ ΣΤΕΛΕΧΩΝ ΚΑΙ ΥΠΑΛΛΗΛΩΝ

ΠΩΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΑΜΕ 11

1. Δημιουργία ομάδας εργασίας με Project Leader και σαφείς αρμοδιότητες μελών
2. Καθορισμός πολιτικής αποθεμάτων ανά κατηγορία προϊόντος, π.χ.:
ΕΤΟΙΜΑ Stock ασφαλείας βάσει ιστορικών στοιχείων και επιθυμητού C.S.L. ανά προϊόν
ΔΡΑΣΤΙΚΕΣ ΠΡΟΤΥΠΕΣ ΥΛΕΣ Stock 2
ΗΜΕΤΟΜΑ (BULK) Παραγγελία βάσει προγράμματος παραγωγής

ΠΩΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΑΜΕ 12

3. Καθορισμός αρμοδιοτήτων/ευθυνών τμημάτων, π.χ.:
SALES & MARKETING Υπεύθυνος για τον ορισμό προεπιλεγμένων ποσοτήτων ασφαλείας για ετοιμάς κάθε 3 μήνες (σε σχέση 2 τριμήνων σε χρόνο)
ΤΕΧΝΙΚΟ ΤΜΗΜΑ Αρμόδιος για την επεξεργασία των μετρήσιμων στοιχείων και για την υλοποίηση ετήσιων βάσει της προκαθορισμένης πολιτικής και των ιστορικών στοιχείων. Διορισμός
4. Αντιστάθμιση μηχανογραφικού συστήματος με βάση το πρόβλημα και κωδικοποίηση (BPCS)
5. Εκπαίδευση στελεχών και υπαλλήλων με βάση τα ετήσια προγράμματα



ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ 15

Η διακίνηση της ποιότητας (στην παραγωγή) πρέπει να έχει ευκαταρτή σχέση με τη βελτίωση της ποιότητας (στη διαχείριση) και αφορούν στην ποιότητα και όχι στην ποσότητα. Η βελτίωση της ποιότητας πρέπει να υπάρχει οριστική με τον πελάτη και να είναι αναπόσπαστο.

Ευρωπαϊκή Ένωση Νέων Μάνατζερ Υγείας

Ελληνικό Τμήμα

Η ιδιαίτερη σημασία που έχει σήμερα ο τομέας της Υγείας, από άποψη μεγέθους, δυναμικής και πόρων για τη γενικότερη κοινωνική και οικονομική ζωή της κάθε χώρας, επιβάλλει την ορθολογική κατανομή και κατάλληλη αξιοποίηση όλων των διαθέσιμων και αρκετές φορές ελλειμματικών πόρων.

Ειδικότερα για τον ελληνικό χώρο, λόγω των ιδιαιτεροτήτων που παρουσιάζει αλλά και των συγκυριών που αυτή τη στιγμή επικρατούν, η αναβάθμιση του υγειονομικού τομέα αποτελεί κοινή επιδίωξη και στόχο.

Η αξιοποίηση της επιστήμης του Hospital Management, θα συμβάλλει τα μέγιστα ώστε να αξιοποιηθεί στο έπαρκο το ανθρώπινο δυναμικό και να διοχετευθούν κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο, οι πιστώσεις στους τομείς αυτούς οι οποίοι μπορεί να έχουν μέγιστες αποδόσεις και τα δύο μαζί να αποτελέσουν ένα ισχυρό κίνητρο για την αναδιοργάνωση των ελληνικών νοσοκομείων.

Μ' αυτό το σκεπτικό, δημιουργήθηκε το 1992, το Ελληνικό Τμήμα της Ευρωπαϊκής Ένωσης Νέων Managers Υγείας, με τη μορφή Επιστημονικής Εταιρείας που έχει έδρα την Αθήνα (Πατισσαδιστών 4, 115 28 Αθήνα, τηλ. 7211845).

Η Ένωση απαρτίζεται από νέους, δυναμικούς επαγγελματίες με επιστημονική κατάρτιση και διοικητικές-οργανωτικές αρμοδιότητες ή διδακτικό-ερευνητικό έργο, που χαρακτηρίζονται από Ευρωπαϊκό προσανατολισμό και διάθεση ουσιαστικής προσφοράς, οι οποίοι εργάζονται στο χώρο της υγείας, σε νοσοκομείο, εκπαιδευτικό ή ερευνητικό ίδρυμα, διαγνωστικό κέντρο, κλινική, εταιρεία ή οποιοδήποτε άλλο σχετικό οργανισμό του δημόσιου ή ιδιωτικού τομέα.

Το Ελληνικό Τμήμα συμμετέχει ενεργά σε όλες τις δραστηριότητες της Ένωσης, όπως:

- Η διοργάνωση προγραμμάτων ανταλλαγών ανάμεσα στα μέλη ή τους οργανισμούς υπό μορφή μετεκπαιδύσεων ή συνεργασιών.

- Η ενεργός συμμετοχή και συμβολή στην εκπαίδευση και πληροφόρηση για την Ευρώπη της Υγείας με τη διεξαγωγή συνεδρίων, σεμιναρίων, εκδόσεων.

- Η προώθηση κοινών ερευνητικών προγραμμάτων με τις επιστημονικές εταιρείες των χωρών-μελών.

- Η συγκρότηση ομάδων εργασίας, επιστημονικών επιτροπών μελετών των προβλημάτων του τομέα της Υγείας στη χώρα μας.

Στην Ένωση Ελλήνων Χημικών λειτουργεί από χρόνια το Τμήμα Φαρμακοχημείας που κύριο σκοπό του είναι:

1. Η συμβολή στην προώθηση και ανάπτυξη της Φαρμακοχημείας μιας πολυκλαδικής επιστήμης στην οποία συνεργάζονται και συμμετέχουν επιστήμονες των χημικών, φαρμακευτικών, ιατρικών και βιολογικών επιστημών.

2. Η καλλιέργεια επιστημονικής συνεργασίας εκπαιδευτικών και ερευνητικών ιδρυμάτων, επιστημονικών ενώσεων και εταιριών που δραστηριοποιούνται στη Φαρμακοχημεία στη χώρα μας.

3. Η συνεργασία με διεθνείς οργανώσεις, όπως η Διεθνής Ένωση Καθαρής και Εφαρμοσμένης Χημείας (IUPAC), η Ευρωπαϊκή Ένωση Φαρμακοχημείας (EFMC), ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) κλπ, καθώς και αντίστοιχες οργανώσεις Φαρμακοχημείας άλλων χωρών.

Κυρίως όμως το Τμήμα Φαρμακοχημείας αποσκοπεί στο να φέρει κοντά τους επιστήμονες των διαφόρων ειδικοτήτων που ασχολούνται επαγγελματικά στη χώρα μας με το φάρμακο, στα Πανεπιστήμια, Ερευνητικά Κέντρα, στη Βιομηχανία, στους Δημόσιους Φορείς και Οργανισμούς.

Το Τμήμα, διοργανώνει εκδηλώσεις, σεμινάρια, ημερίδες κλπ. και κάθε δύο (2) χρόνια πραγματοποιεί σε συνεργασία με την Ελληνική Εταιρεία Φαρμακοχημείας, τα Πανελλήνια Συνέδρια Φαρμακοχημείας.

Το Τμήμα Φαρμακοχημείας σας προσκαλεί να γίνετε μέλη και να συμμετέχετε ενεργά στις δραστηριότητές του.

Για πληροφορίες:
τηλ. 3821524, 3829266
κα. Τσιμπογιάννη

ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ ΤΜΗΜΑ ΝΟΤΙΟΥ ΑΙΓΑΙΟΥ

Χημεία - Τουρισμός - Περιβάλλον

Το Περιφερειακό Τμήμα Νότιου Αιγαίου της Ένωσης Ελλήνων Χημικών προγραμματίζει για την άνοιξη του 1996 την πραγματοποίηση Συμποσίου με θέμα: «Χημεία - Τουρισμός - Περιβάλλον».

Σκοπός του Συμποσίου είναι η ενημέρωση και ανταλλαγή απόψεων για τις επιπτώσεις του Τουρισμού στο Περιβάλλον και το ρόλο της Χημείας στην προσπάθεια για καταγραφή των επιπτώσεων και την αντιμετώπιση των προβλημάτων.

Το Συμπόσιο απευθύνεται πέρα από τους συναδέλφους Χημικούς σε επιστήμονες και ενδιαφερόμενους άλλων ειδικοτήτων, επιχειρηματίες και φορείς του Δημοσίου ή του Ιδιωτικού Τομέα.

Πληροφορίες: Περιφερειακό Τμήμα Νοτίου Αιγαίου

Βύρωνος 1, 85 100 Ρόδος, τηλ. 0241/28638, fax 0241/35623

κ. Δημ. Οικονομίδη, Πρόεδρο του Τμήματός

Μέτρα ασφάλειας κατά την εκφόρτωση επικίνδυνων υγρών, αέριων χημικών

Παρέμβαση στο Υπουργείο Εμπορικής Ναυτιλίας έκανε το Περιφερειακό Τμήμα Νοτίου Αιγαίου διεκδικώντας να περιληφθούν και οι Χημικοί στους δυνάμενους να εργασθούν ως επιθεωρητές φορτοεκφόρτωσης επικίνδυνων χημικών ουσιών, δεδομένου ότι το θέμα ανήκει κατά κύριο λόγο στο γνωστικό αντικείμενο της Χημικής Επιστήμης.

Με επιστολή του προς το Π. Τμήμα Ν. Αιγαίου η αρμόδια Διεύθυνση του Υπουργείου απάντησε ότι το σχετικό αίτημα θα εξετασθεί από την Δ/ση Ελέγχου Εμπορικών Πλοίων κατά την κατάρτιση του νέου σχετικού Προεδρικού Διατάγματος «Για την φόρτωση, μετάγχιση χύμα πετρελαιοειδών, χύμα υγρών χημικών, χύμα υγροποιημένων αερίων και μεταφορά αυτών με Δεξαμενόπλοια».

ΔΕΛΤΙΟ ΤΥΠΟΥ

Η Ένωση Ελλήνων Χημικών καταδικάζει την απόφαση του Προέδρου της Γαλλίας Ζακ Σιράκ να πραγματοποιήσει οκτώ νέες πυρηνικές δοκιμές στο Νότιο Ειρηνικό και ζητά να αναθεωρήσει την απόφαση του αυτή. Οι πέντε μεγάλες πυρηνικές δυνάμεις (ΗΠΑ, Γαλλία, Κίνα, Ρωσία, Βρετανία) τον περασμένο Μάιο δεσμεύθηκαν να παρατείνουν τη συμφωνία για το σταμάτημα της ανάπτυξης πυρηνικών όπλων, καθώς και των πυρηνικών δοκιμών. Η Γαλλική Κυβέρνηση παραβιάζει πρώτη την παράταση της συνθήκης την οποία υπέγραψε. Η απόφαση του Προέδρου Σιράκ και η εμμονή του σ' αυτήν για επανάληψη των πυρηνικών δοκιμών είναι προφανές ότι αποβλέπουν σε ανάπτυξη νέων πυρηνικών κεφαλών υψηλής τεχνολογίας και κατά συνέπεια αύξηση του ανταγωνισμού και περαιτέρω εξάπλωση των πυρηνικών όπλων. Ο ανταγωνισμός των δύο υπερδυνάμεων οδήγησε στην κατασκευή χιλιάδων πυρηνικών όπλων με εκατοντάδες τόνους ραδιενεργών υλικών, που σήμερα η εξουδετέρωσή τους αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα των πυρηνικών δυνάμεων. Η Ελληνική Κυβέρνηση, τα πολιτικά κόμματα, η ανθρωπότητα ολόκληρη πρέπει να απαιτήσουν να αναθεωρήσει ο Πρόεδρος της Γαλλίας την επικίνδυνη απόφασή του. Η Ένωση Ελλήνων Χημικών ζητά από την Ελληνική Κυβέρνηση να προβεί στις απαραίτητες ενέργειες προς την Ευρωπαϊκή Ένωση και την Γαλλική Κυβέρνηση για να σταματήσουν οι προγραμματισμένες δοκιμές στο Νότιο Ειρηνικό.

Ο ΠΡΟΕΔΡΟΣ
Ν. ΚΑΤΣΑΡΟΣ

Ο ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ
ΔΙΟΝ. ΑΡΓΥΡΗΣ

16ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΗΜΕΙΑΣ

Χημεία και Ποιότητα Ζωής

5-8 Δεκεμβρίου, Αθήνα 1995

ΕΝΩΣΗ ΕΛΛΗΝΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΧΗΜΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

Η διερεύνηση των σχέσεων Χημείας με την Ποιότητα Ζωής αποτελεί το θέμα του 16ου Πανελληνίου Συνεδρίου Χημείας, που θα γίνει το Δεκέμβριο του 1995 στην Αθήνα, στα νέα κτίρια του Πανεπιστημίου Αθηνών, στην Πανεπιστημιούπολη

Δικαίωμα συμμετοχής

Για κάθε σύνοδρο: 10.000 δρχ.

Για εκπροσώπους Επιχειρήσεων, Οργανισμών κλπ: 25.000 δρχ

Πληροφορίες: Θ. Καλογεράκος, Α. Κούτσελος,

Τμήμα Χημείας Πανεπιστημίου Αθηνών,

Τηλ.: (01) 7233 219 - 7234536 - 7284563

Fax: (01) 7233219

Κ. Τσιμπογιάννη

Ένωση Ελλήνων Χημικών

Κάνιγγος 27, 106 82 Αθήνα

Τηλ.: (01) 3821524 - 3832151 - 3829266

Fax: (01) 3833597

ΠΑΡΑΛΛΗΛΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ

Κατά την διάρκεια του 16ου Πανελληνίου Συνεδρίου Χημείας, θα λειτουργήσει έκθεση Επιστημονικών Οργανών, Βιβλίων και προϊόντων Πληροφορικής

Για λόγους πέρα από τη θέληση μας, η συνέντευξη του Προέδρου του ΕΟΦ κ. Γεράσιμου Καββαδία, που ανακοινώνεται στα περιεχόμενα του παρόντος τεύχους,, αναβάλλεται για το επόμενο. Ζητούμε τη συγγνώμη και την κατανόηση των αναγνωστών μας.

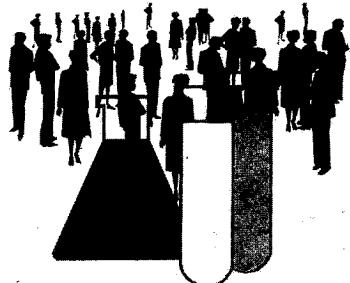
15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χημείας

ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Θεσσαλονίκη 6 - 10 Δεκεμβρίου 1994

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Τόμος Α'



Ένωση Ελλήνων Χημικών
Τμήμα Χημείας ΑΠΘ

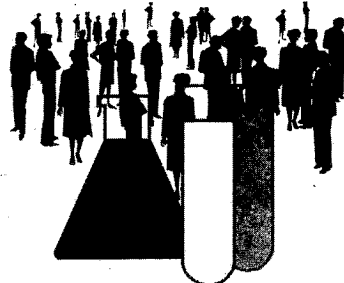
15ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χημείας

ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ

Θεσσαλονίκη 6 - 10 Δεκεμβρίου 1994

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ

Τόμος Β'



Ένωση Ελλήνων Χημικών
Τμήμα Χημείας ΑΠΘ

4^ο Συνέδριο Ελλάδας - Κύπρου

ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΙΔΕΙΑ

ΠΡΑΚΤΙΚΑ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ



ΙΩΑΝΝΙΝΑ 8 - 11 Σεπτεμβρίου 1994
(Πανεπιστημιούπολη, Δουρούτι)

Ένωση Ελλήνων Χημικών
Παράρτηρο Ένωση Επιστημόνων Χημικών
Τμήμα Χημείας του Παν/μιου Ιωαννίνων
Τμήμα Φυσικών Επιστημών του Παν/μιου Κύπρου

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ - ΔΙΑΘΕΣΗ
ΕΝΩΣΗ ΕΛΛΗΝΩΝ ΧΗΜΙΚΩΝ

Υπεύθυνη: Κα ΚΑΙΤΗ ΤΣΙΜΠΟΓΙΑΝΝΗ

ΘΑΝΑΤΟΙ ΑΠΟ ΝΑΡΚΩΤΙΚΑ

Ιατροδικαστική διερεύνηση

Δρ. Ελένη Μπακούρη
Φαρμακοποιός Γ.Χ.Κ.

Η ταξινόμηση των ψυχοτρόπων ουσιών γίνεται με βάση τις «απόλυτες» φαρμακολογικές τους ιδιότητες χωρίς να εξετάζονται τρεις άγνωστοι αλλά εξαιρετικά σημαντικοί παράγοντες: Η **δόση**, η **ταυτότητα** και η **καθαρότητα** του φαρμάκου. Οι παράγοντες αυτοί γίνονται, μεμονωμένα ή σε συνδυασμό, αιτία τοξικών εκδηλώσεων.

Η κλινική εξέταση ενός ατόμου ύποπτο για κατάχρηση φαρμάκων θα πρέπει να λάβει υπόψη της τα ακόλουθα: συμπτώματα από τη λήψη του φαρμάκου, συμπτώματα αποσπέρησης του φαρμάκου, αναλαμπή συμπτωμάτων από προηγούμενη λήψη ή επικάλυψη των συμπτωμάτων από κάποια αρρώστια ή τραυματισμό. Η καλύτερη προσέγγιση είναι ο εργαστηριακός έλεγχος του φαρμάκου και των βιολογικών υγρών. Η εργαστηριακή ανίχνευση μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη, αν λάβει κανείς υπόψη του το μεγάλο αριθμό φαρμάκων που ήδη χρησιμοποιούνται και συνεχώς εισάγονται στην αγορά. Τα πράγματα περιπλέκονται περισσότερο όταν ο ασθενής έχει ταυτόχρονα συμπτώματα αποσπέρησης ενός φαρμάκου και δηλητηρίασης από ένα άλλο. (Goth, 1981).

Οι περισσότεροι θάνατοι, (διεθνώς ποσοστό 50-80%), αφορούν την ενδοφλέβια λήψη ηρωίνης και επέρχονται είτε άμεσα, (οξεία δηλητηρίαση), από λήψη υπερβολικής δόσης (overdose), είτε από χρόνια δηλητηρίαση, που οφείλεται όχι σε αυτό καθαυτό το φάρμακο, αλλά στην πρόχειρη μεθοδολογία που ακολουθείται κατά την παρεντερική του λήψη. Ακόμη, έχουν αναφερθεί θάνατοι κατά την ενδοσωματική παράνομη μεταφορά «ναρκωτικών» (body packing) σε μικρές ποσότητες δια μέσου των διεθνών συνόρων. Η μεταφορά αυτή γίνεται με κατάποση ελαστικών περιεκτών που περικλείουν το «ναρκωτικό». Είναι δυνατόν όμως αυτοί οι περιέκτες να σπάσουν, σαν αποτέλεσμα των περιστατικών κινήσεων του στομάχου και του εντέρου, οπότε απορροφώνται μεγάλες ποσότητες του μεταφερόμενου φαρμάκου.

Η **οξεία δηλητηρίαση**, εκδηλώνεται ύστερα από λήψη υψηλής δόσης, και είναι πιθανό να μην ο-

φείλεται μόνο στην ακόρεστη επιθυμία του τοξικομανούς για λήψη του «ναρκωτικού», αλλά και στο προϊόν αυτό καθαυτό, αφού στις περισσότερες περιπτώσεις, η περιεκτικότητά του στη δραστική ουσία είναι άγνωστη, εξαρτώμενη κυρίως από τα συμφέροντα του λαθρέμπορου (Κουτσελίνης 1989). Επιπλέον οι προσμίξεις και οι πρόσθετες ουσίες που υπάρχουν σε διαφορετικές συγκεντρώσεις στην κάθε «δόση», μπορούν, με τη σειρά τους, να διευκολύνουν με διάφορους μηχανισμούς (συνέργεια αθροιστική ή/και δυναμική, αλληργικές αντιδράσεις κλπ) την εμφάνιση σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών ή και το θάνατο.

Η **χρόνια δηλητηρίαση** χαρακτηρίζεται από τη συμπτωματολογία του «εθισμένου» ατόμου, στην οποία περιλαμβάνεται και το σύνδρομο στέρησης. Οι σημαντικότερες επιπλοκές - αποτελέσματα της παρεντερικής χορήγησης είναι (Κουτσελίνης, 1989):

Από το δέρμα: Αποστήματα, έλκη, ουλές, θρομβοφλεβίτιδα. Επίσης οιδήματα και γενικευμένα εξανθήματα.

Από το αναπνευστικό: Πνευμονικό απόστημα ή έμφραγμα, πνευμονία και φυματίωση. Ακόμα πνευμονική υπέρταση λόγω πνευμονικής αγγειοθρομβωτικής κοκκιωμάτωσης, που μπορεί να είναι το αποτέλεσμα εισόδου στην κυκλοφορία ξένων σωμάτων, όπως ταλκ (τριπυριτικού μαγνησίου), βάμβακος κλπ.

Από το κυκλοφοριακό: Η οξεία ή υποξεία βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα, αποτέλεσμα της σηψαιμίας, αποτελεί συχνό εύρημα στους τοξικομανείς της ηρωίνης. Βλάβες στα αγγεία και, σπανιότερα, αρτηριακά έμφρακτα, ανευρύσματα μηκηπιασικής αιτιολογίας και νεκρωτική αγγειίτιδα.

Από το νευρικό: Εμπύρετη νευρίτιδα, εγκάρσια μυελίτιδα, περιφερειακές βλάβες των νευρών, αμβλυωπία (τοξική δράση κινίνης).

Από το ουροποιητικό: Νεφρωσίμο σύνδρομο.

Από το μυοσκελετικό: Οξεία ραβδομύωση με μυοσφαιριουρία, οστεομυελίτιδα και σηπτική αρθρίτιδα.

Ενδοκρινικές διαταραχές: Οι διαταραχές του γεννητικού κύκλου είναι συχνές σε γυναίκες τοξικομανείς, χωρίς να έχει μέχρι σήμερα αποδειχθεί αν οι διαταραχές αυτές είναι πρωτοπαθείς (καταστολή της έκκρισης αδρενοκορτικοτροπού ορμόνης και γοναδοτροφινών), ή δευτεροπαθείς (κακή διατροφή, συχνές λοιμώξεις, ιδιάζων τρόπος ζωής της τοξικομανούς). Παρατηρούνται ακόμη υψηλά ποσοστά τοξιναιμίας της κήσης και προώρων τοκετών σε εγκύους τοξικομανείς λόγω των δυσμενών συνθηκών διαβίωσης και της έλλειψης υγιεινοδιαιτητικών μέτρων στην κήση. Οι διαταραχές της γενετήσιας λειτουργίας στους άνδρες (ελάττωση της libido, ανικανότητα), δεν έχουν ακόμα επαρκώς ερμηνευθεί.

Λοιμώξεις: Είναι αρκετά συχνές, οφειλόμενες στην έλλειψη οποιουδήποτε μέτρου -έστω και στοιχειώδους- αντισηψίας κατά την παρεντερική λήψη του «ναρκωτικού». Συχνότερες είναι η βακτηριδιακή ενδοκαρδίτιδα, οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, σπανιότερες η βακτηριδιακή μηνιγγίτιδα, τα αποστήματα του εγκεφάλου και η σηψαιμία. Ακόμα, ιογενής ηπατίτιδα (που οφείλεται στην χρυσί-

μοποίηση της ίδιας βελόνας από περισσότερα του ενός άτομα). Επίσης αφροδίσια νοσήματα, ελονοσία (συχνή στην δεκαετία του 80, απαντά σήμερα λόγω της χρήσης κινίνης σαν πρόσθετου στην ηρωίνη και την εξαφάνιση της νόσου στη χώρα μας) και τέτανος. Τέλος, το σύνδρομο επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, στα περιστατικά του οποίου οι τοξικομανείς κατέχουν σταθερά τη δεύτερη θέση, αν και τελευταία στοιχεία από ορισμένες πολιτείες των ΗΠΑ τους φέρνουν στην πρώτη θέση.

Πολλές από τις παραπάνω επιπλοκές συχνά έχουν μοιραία κατάληξη, γεγονός, που ενισχύεται από τις κακές έως άθλιες συνθήκες διαβίωσης και διατροφής των τοξικομανών. Σ' αυτές θα προστεθούν και περιπτώσεις βίαιων θανάτων που είτε οφείλονται σε εκτελέσεις ατόμων που διαθέτουν τα ναρκωτικά (έμποροι ή «βαποράκια»), είτε σε αυτοκτονίες τοξικομανών, ιδιαίτερα συχνές μεταξύ κρατούμενων.

Θάνατοι από ηρωίνη: Οι δόσεις («φιξάκια») που συνήθως κυκλοφορούν περιλαμβάνουν 100 mg άσπρης μέχρι καφέ σκόνης, στην οποία η ηρωίνη συνήθως φτάνει τα 1-15 mg. Περιέχονται ακόμα συνήθως καφεΐνη, προκαΐνη, κινίνη ή στρυχνίνη, ενώ το υπόλοιπο είναι ζάχαρη, άμυλο, λακτόζη, κλπ έκδοχα. Η στρυχνίνη προστίθεται για λόγους πρόκλησης διέγερσης, ενώ η κινίνη (ανθελονοσιακό), προστέθηκε στις δόσεις αρχικά για να προλάβει τους θανάτους από ελονοσία. Σήμερα η χρήση της έχει σχεδόν εγκαταλειφθεί. Η λήψη του φαρμάκου γίνεται κατά κανόνα βιασικά, από κάποιο ισχυρό ιδεοψυχαναγκασμό, ή από φόβο εμφάνισης συμπτωμάτων στέρησης. Συνέπεια αυτού είναι η ατελής παρασκευή του διαλύματος της έγχυσης, το οποίο πολλές φορές ετοιμάζεται με απλό νερό της βρύσης, σε κουτάλια, πώματα από μπουκάλια ή πυθμένες δοχείων αναψυκτικών, με θέρμανση και προσθήκη χυμού λεμονιού ή «ξυνού» (κιτρικού ή τρυγικού οξέος). Η ένεση γίνεται σε κάποια επιφανειακή φλέβα, μετά από υποτυπώδη διήθηση με βαμβάκι ή φίλτρο τσιγάρου, αφού το χέρι δεθεί με ζώνη, κορδόνι παπουτσιών ή σχοινί. Πολλές φορές χρησιμοποιούνται και σταγονόμετρα με προσαρμοσμένες βελόνες, γιατί ο χειρισμός τους με το ένα χέρι είναι ευκολότερος. Τέλος, οι αυτοσχέδιες αυτές σύριγγες χρησιμοποιούνται πολλές φορές από πολλά άτομα, και πολλές φορές βρίσκονται γεμάτες αίμα που αναροφάται στην προσπάθεια του τοξικομανή να παραλάβει από τη σύριγγα τυχόν υπολείμματα της «δόσης» (Μαρσέλος, 1981).

Η οξεία δηλητηρίαση εξελίσσεται γρήγορα σε κιάνωση, αναπνευστική δυσχέρεια, απώλεια της συνείδησης και κώμα. Χαρακτηριστικό διαγνωστικό σημείο αποτελεί η μύση. Ο θάνατος επέρχεται σε διάστημα λίγων λεπτών ή μερικών ωρών από την ενδοφλέβια ένεση της ηρωίνης, από παράλυση του κέντρου της αναπνοής, χωρίς να αποκλείονται και άλλες ενέργειες των οπιούχων (αρρυθμία, υποξία), και συνήθως αποδίδεται σε υπέρβαση δόσης (overdose), πράγμα πολύ πιθανό, αφού το προϊόν περιέχει άλλοτε άλλη ποσότητα ηρωίνης, προσθέτων και εκδόχων, ανάλογα με τις ανάγκες και τα συμφέροντα των εμπόρων, είναι όμως δύ-

σκολο να τεκμηριωθεί, γιατί η τοξικολογική ανάλυση, συχνά, δεν αποκαλύπτει διαφορές στις συγκεντρώσεις μορφίνης (κύριος μεταβολίτης) ανάμεσα σε ζωντανούς και νεκρούς ηρωινομανείς. Ακόμα, αν το ίδιο «προϊόν» λαμβάνεται από πολλούς, σπάνια πεθαίνουν κάθε φορά περισσότερα του ενός άτομα, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι ο θάνατος μπορεί τελικά να μην οφείλεται σε «φαρμακολογική υπέρβαση δόσης», ή, καλύτερα, ότι η ποσότητα και η ποιότητα του προϊόντος δεν είναι ο καθοριστικός παράγοντας στην πρόκληση του θανάτου (Κουτσελίνης, 1989).

Θάνατοι από κοκαΐνη: Κυκλοφοριακή ανεπάρκεια και αναπνευστική καταστολή είναι οι βασικές αιτίες θανάτου από την χορηγούμενη ενδοφλέβια, καπνιζόμενη (coca paste, crack) ή εισπνεόμενη κοκαΐνη.

Χαρακτηριστικό της οξείας δηλητηρίασης είναι η ταχύτητα εγκατάστασης των συμπτωμάτων. Έχουν παρατηρηθεί θάνατοι από κοκαΐνη μέσα σε 3 λεπτά από τη λήψη. Η ασφαλέστερη οδός χορήγησης θεωρείται η από του στόματος, ακολουθεί ο ερρινισμός, ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση και το κάπνισμα ανεβαίνει στην παράνομη αγορά, αυξάνονται αντίστοιχα και τα επεισόδια θανάτων από overdose (Stamler και συν., 1984, DEA, 1988).

Η άμεση αύξηση της πίεσης του αίματος που ακολουθεί τη λήψη της κοκαΐνης μπορεί να προκαλέσει διάρρηξη ενός εγκεφαλικού αγγείου, και να προκαλέσει εγκεφαλική αιμορραγία, αναπνιγία ή και θάνατο.

Η κοκαΐνη προκαλεί σπασμούς, (status epilepticus), που μπορούν να οδηγήσουν στο θάνατο, αν δεν αντιμετωπιστούν έγκαιρα.

Όταν η κοκαΐνη λαμβάνεται με ένεση, όλες οι λοιμώξεις που προκαλούνται από τη χρήση μη στειρών και κοινών συριγγών, μπορούν να μεταδοθούν.

Με τη λήψη υψηλών δόσεων, φαίνεται ότι το σώμα καθίσταται λιγότερο ικανό στο να αποβάλλει την ποσότητα της κοκαΐνης. Στο Περού, «σκληροί» χρήστες κοκαΐνης παίρνουν πάνω από 3 mg κοκαΐνης ανά Kg βάρους σώματος, πράγμα που πιθανόν μειώνει την ικανότητα του σώματος να αποβάλει το φάρμακο. Έτσι εξηγείται γιατί η εντερική απορρόφηση από «βαποράκια» που κάνουν ενδοσωματική μεταφορά κοκαΐνης καταλήγει πολλές φορές στο θάνατο (Jeri, 1984, Barnett και συν., 1981). Αντίθετα, ορισμένοι άνθρωποι είναι υπερευαίσθητοι σε πολύ μικρές ποσότητες κοκαΐνης. Έτσι αυτή χορηγείται σαν τοπικό αναισθητικό είτε σαν ευφοριστικό, ποσότητες της τάξης των 20 mg μπορούν να αποβούν μοιραίες, παρότι η θανατηφόρα δόση είναι πολύ υψηλότερη. Η βάση για αυτήν την υπερευαίσθησία είναι μια εκ γενετής έλλειψη ικανότητας των εστερα-

σών του σώματος και του ήπατος να μεταβολίζουν κοκαΐνη. Οι θάνατοι από κοκαΐνη υποτιμώνται, γιατί και μετά το θάνατο, η χοληνεστεράση του πλάσματος συνεχίζει να αποδομεί την κοκαΐνη, σε βαθμό που να μην ανιχνεύεται στην τοξικολογική ανάλυση (Cohen, 1984).

Η κατάθλιψη τέλος, που χαρακτηρίζει το σύνδρομο στέρησης από κοκαΐνη, είναι εντονότατη και μπορεί να καταλήξει στην αυτοκτονία, τάση που συνήθως ενισχύεται από τα αισθήματα ενοχής που μπορεί να ενταθούν μετά την επάνοδο σε φυσιολογική κατάσταση του χρήστη.

Ποσοστό 4,3% των κοκαϊνομανών εμφανίζουν τάσεις αυτοκτονίας (Jeri, 1984). Ακόμα, οι παρανοϊκές σκέψεις που αναπτύσσονται σε ορι-

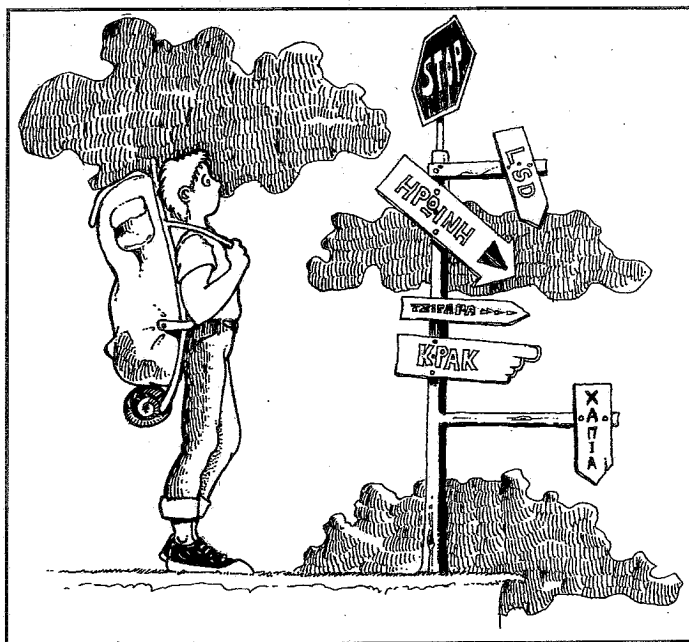
χρήση της ουσίας αυτής τα τελευταία χρόνια (Aigner και Balster, 1978).

Θάνατοι από κάνναβη: Η οξεία δηλητηρίαση από λήψη κάνναβης είναι πιθανότερο να παρατηρηθεί σε άτομα που κάνουν χρήση χαισιέλαιου, λόγω της υψηλής περιεκτικότητάς του σε δραστικά συστατικά, και αυτή αφορά κυρίως στοιχεία από την ψυχική σφαίρα (πιθανή εμφάνιση οξείας ψυχωσικής αντίδρασης, επίταση παρανοϊκών σκέψεων, υπερδιέγερση κλπ.). Παρόλα αυτά, τα προϊόντα της κάνναβης δεν προκαλούν άμεσα το θάνατο, ούτε διαπιστώνονται οργανικές βλάβες κατά τη νεκροτομή ατόμων που έκαναν χρήση αυτών. Μια θανατηφόρα περίπτωση έχει περιγραφεί μετά από λήψη μεγάλης δόσης από το στόμα (Lewis, 1968). Η πρόκληση, ακόμα, θανατηφόρας υπότασης ή κοιλιακής ταχυκαρδίας σε άτομα που εκτίθενται σε υπερβολική δόση κάνναβης αποτελούν λογικές εξηγήσεις του θανάτου που προκαλείται από κάνναβη. Γενικά η κάνναβη δεν προκαλεί σοβαρές δηλητηριάσεις, γιατί πριν η λαμβανόμενη δόση γίνει επικίνδυνη για το χρήστη, του προκαλεί ύπνο, προφυλάσσοντάς τον έτσι από την οξεία δηλητηρίαση.

Τέλος, τα προϊόντα της κάνναβης είναι δυνατό να προκαλέσουν έμμεσα το θάνατο, όταν το άτομο βρίσκεται σε κατάσταση διέγερσης και ευφορίας, από τροχαίο ατύχημα, πτώση από ύψος κλπ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Aigner, T.G. and Balster, R.L. (1978): «Choice behavior in rhesus monkeys: cocaine versus food», Science, 201, 534-5.
2. Barnett, C., Hawks, R., and Resnick, R.: «Cocaine pharmacokinetics in humans», Journal of Ethnopharmacology, 3, 353-366.
3. Cohen, S., (1984): «Recent developments in the abuse of cocaine», Bulletin on narcotics, XXXVI, 2, 3-14.
4. Drug Enforcement Administration, Office of Intelligence, (1988): «Cutting agents - Cocaine and Heroin», Microgram, XXI, 10, 169-170.
5. Goth, A. (1982): «Ιατρική Φαρμακολογία», 10η έκδοση, εκδόσεις Λίτσας.
6. Jeri, F.R., (1984): «Coca paste smoking in some latin American countries: a severe and unabated form of addiction», Bulletin on Narcotics 362, 33-45.
7. Κουτσελίνης, Α., (1989): «Ιατροδικαστική», εκδόσεις Παρισιάδος, Αθήνα.
8. Lewis, A., (1968): Cannabis Appendix I, in Advis. Comm. Drugs Dependence, Cannabis, London, Her Majesty's Stationary Office.
9. Μαρσέλος, Μ., «Ναρκοτικά», Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα.
10. Stamler, R.T., Fahlman, R.C. and Keele, S.A. (1984): «Illicit traffic and abuse of cocaine», Bulletin on narcotics, XXXVI, 2, 45-55.



σμένους χρήστες κοκαΐνης, προκαλούν λανθασμένη αντίληψη του περιβάλλοντος, που, μαζί με την εμφάνιση παραισθήσεων, τη μειωμένη κριτική ικανότητα και τη σπασμωδική λήψη αποφάσεων μπορούν να οδηγήσουν σε θανατηφόρα ατυχήματα. Η χρήση της κοκαΐνης μεταμορφώνει συχνά το άτομο σε αντικοινωνικό και επικίνδυνο στοιχείο.

Η θετική ενισχυτική δράση εξαρτημένης συμπεριφοράς της κοκαΐνης είναι ιδιαίτερα έντονη, όπως έχει αποδειχθεί σε μελέτες με πειραματόζωα. Πειραματικές διατάξεις, που επέτρεπαν στο πειραματόζωο την επαναληπτική αυτοχορήγηση κοκαΐνης, οδηγούσαν συνήθως σε ανεξέλεγκτη συνεχή λήψη, με τελικό αποτέλεσμα τη σωματική εξάντληση και το θάνατο του πειραματόζωου. Παρόμοια συμπεριφορά αναπτύσσεται και στους χρήστες κοκαΐνης, οι οποίοι, εφόσον έχουν ελεύθερη πρόσβαση στο φάρμακο κάνουν επαναληπτικές ενέσεις με μεσοδιαστήματα 20 λεπτών ή λιγότερο. Η κοκαΐνη ανήκει στους ισχυρότερους ενοχλητές εξαρτημένης συμπεριφοράς και ίσως αυτό εξηγεί και την τεράστια εξάπλωση που έχει η

ΣΥΝΕΛΕΥΣΗ ΤΩΝ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΩΝ

ΜΑΡΤΙΟΣ 1995/Βόλος

Απολογισμός -
Προγραμματισμός 1995

Οι εκλογές για τη Συνέλευση των Αντιπροσώπων, τα Περιφερειακά Τμήματα, τις εξελεγκτικές επιτροπές και τα πειθαρχικά συμβούλια πραγματοποιήθηκαν στις 6 Νοεμβρίου. Το πρώτο δίμηνο του 1995 ολοκληρώθηκαν και οι εκλογές στα περιφερειακά τμήματα Ανατολικής Μακεδονίας και Θράκης και Κεντρικής Στερεάς Ελλάδας. Η Συνέλευση των Αντιπροσώπων συνήλθε στις 3.12.1994 και εξέλεξε έντεκα μέλη για τη Διοικούσα Επιτροπή. Η 11μελής Διοικούσα Επιτροπή συνήλθε στις 12.12.94 για την εκλογή προεδρείου αλλά χωρίς αποτέλεσμα. Οι συζητήσεις για εκλογή προεδρείου συνεχίστηκαν στις επόμενες συνεδριάσεις. Στην τρίτη συνεδρίαση 21.12.94 εξελέγη Πρόεδρος ο κ. Κατσαρός. Στη συνεδρίαση της 16/1/95 ο κ. Κατσαρός υποβάλλει την παραίτησή του από Πρόεδρος, που γίνεται δεκτή και εκλέγεται προεδρείο στο οποίο μετέχουν όλες οι παρατάξεις. Στη θέση του Προέδρου και των δύο αντιπροέδρων μετέχουν από την Ν.Κ.Χ. ο κ. Ν. Κατσαρός και από την ΠΑΣΚ. ο κ.κ. Χ. Σαρρής και Ι. Γαγλιός στην πρώτη περίοδο της τριετούς θητείας και στη δεύτερη περίοδο την θέση του Προέδρου θα έχει η ΠΑΣΚ και των δύο αντιπροέδρων η Ν.Κ.Χ. Γεν. Γραμματέας εκλέγεται ο κ. Δ. Αργύρης και Ειδ. Γραμματέας ο κ. Πομόνης από τη ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ. Ταμίας ο κ. Γ. Σειραγάκης από την ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ.

Στο πρώτο δεκαήμερο του Φεβρουαρίου (4-8) πραγματοποιήθηκε η Εκθεση Χημείας 95 στην Αθήνα όπου μετείχε η Ένωση καθώς επίσης πραγματοποιήθηκε Ημερίδα με θέμα: «Έλεγχος ποιότητας» με μεγάλη επιτυχία. Βασικοί άξονες της δραστηριότητας της Δ.Ε. είναι: οι επιστημονικές εκδηλώσεις, οι εκδόσεις και ειδικότερα τα ΧΗΜΙΚΑ

ΧΡΟΝΙΚΑ - Γενική Έκδοση, οι κοινωνικές παρεμβάσεις και τα επαγγελματικά θέματα και τα οργανωτικά θέματα.

Στον τομέα των Επιστημονικών εκδηλώσεων προχωρεί το 16ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΧΗΜΕΙΑΣ με θέμα: ΧΗΜΕΙΑ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ, (5-8 Δεκεμβρίου στην Αθήνα), σε συνδιοργάνωση με το Παν/μιο Αθηνών.

Πραγματοποιήθηκαν δύο συναντήσεις με τους Προέδρους των Χημικών Τμημάτων των ΑΕΙ, μία στην Αθήνα και η άλλη στο Ηράκλειο στις 13 Μαΐου. Στις συναντήσεις αυτές τα κύρια θέματα που μας απασχόλησαν ήταν τα προγράμματα προπτυχιακών και μεταπτυχιακών σπουδών, τα προγράμματα επιμόρφωσης, επιστημονικές εκδηλώσεις και τα επαγγελματικά θέματα. Από τις συναντήσεις αυτές έχουμε καταλήξει ότι τα προπτυχιακά προγράμματα σπουδών είναι σε πολύ καλό επίπεδο και δεν απαιτείται προσθήκη γενικώς άλλων μαθημάτων που να οδηγούν σε εξειδίκευση. Η εξειδίκευση θα εξασφαλίζεται από τα μεταπτυχιακά προγράμματα σπουδών που οδηγούν σε Μεταπτυχιακό Δίπλωμα Ειδίκευσης (ΜΔΕ). Τόσο στα προγράμματα που οδηγούν σε ΜΔΕ όσο και σε αυτά που οδηγούν σε διδακτορικό.

Επισημάνθηκε η ανάγκη συνεργασίας των Χημικών Τμημάτων μεταξύ τους με τα Ερευνητικά Κέντρα και τη Βιομηχανία.

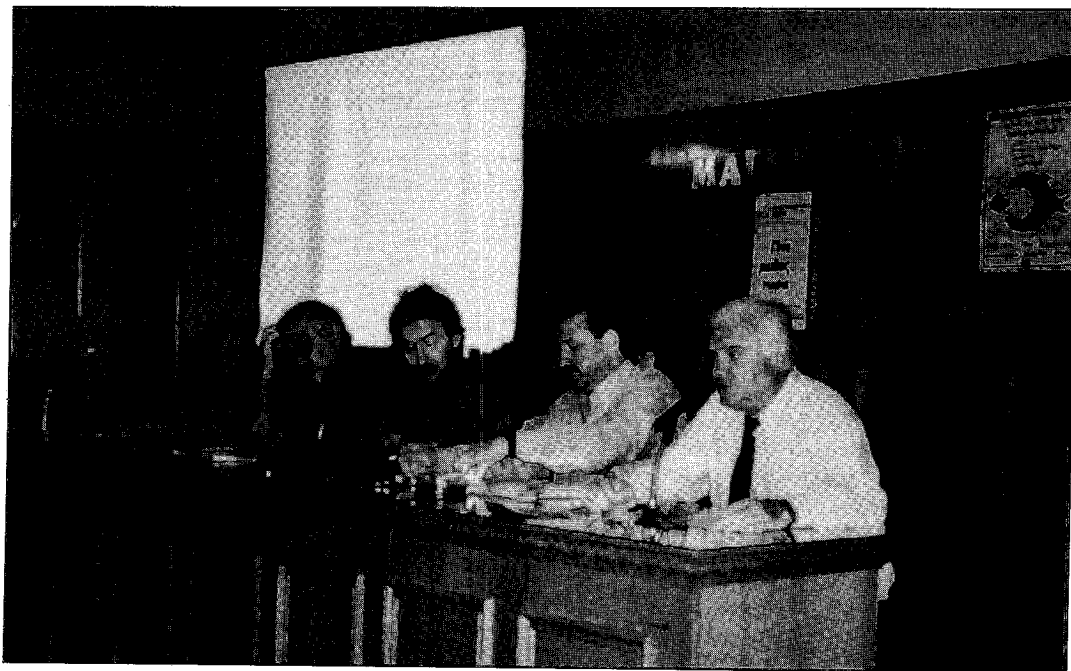
Στον τομέα των επιστημονικών εκδηλώσεων προγραμματίζεται πέρα από το 16ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χημείας που όπως προανέφερα συνδιοργανώνεται με το Πανεπιστήμιο Αθηνών, το 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χημείας το 1996. Έχουν προτείνει την συνδιοργάνωσή του το Χημικό Τμήμα του Παν/μίου Κρήτης και το Παν/μιο Πατρών.

Στις 13 Μαρτίου πραγματοποιήθηκε συνάντηση με τα μέλη ΔΕΠ του Χημικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Πατρών και στη συνέχεια ομιλίες από την Δ.Ε. προς τους φοιτητές του Χημικού Τμήματος του Πανεπιστημίου Πατρών. Στις 12 Μαΐου πραγματοποιείται συνάντηση της Δ.Ε. με τη Δ.Ε. του περιφερειακού Τμήματος Κρήτης, συνάντηση με τα μέλη ΔΕΠ του Χημικού Τμήματος του Παν/μίου Κρήτης και την επομένη η συνάντηση της Δ.Ε. με τους Προέδρους των Χημικών Τμημάτων των ΑΕΙ.

Στις 2 και 3 Ιουνίου πραγματοποιείται στα Γιάννενα διημερίδα από το Χημικό Τμήμα του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων όπου οι μεταπτυχιακοί φοιτητές παρουσιάζουν το ερευνητικό τους έργο και υπάρχουν και γενικές ομιλίες, όπου καλείται και η ΕΕΧ να συμμετέχει.

Επίσης στις 29 Μαρτίου πραγματοποιήθηκε από το Περιφερειακό Τμήμα Αττικής εκδήλωση στο Χημικό Τμήμα του Παν/μίου Αθηνών προς τους φοιτητές, όπου μετείχε και η ΕΕΧ.

Την πρώτη Απριλίου 1995 πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα η πρώτη τακτική συνάντηση των Προέδρων των Περιφερειακών Τμημάτων με την Δ.Ε. Στην συνάντηση αυτή συζητήθηκαν η οργάνωση των περιφερειακών τμημάτων και οικονομικά θέματα. Όσον αφορά την οργάνωση των Περιφερειακών Τμημάτων έγιναν τα πρώτα βήματα και επισημάνουμε το κύριο θέμα, που είναι ο Προγραμματισμός δράσεως. Τα Περιφερειακά Τμήματα πρέπει να πραγματοποιήσουν εκδηλώσεις, πρέπει να παρακολουθούν την επικαιρότητα σε θέματα Χημείας που απασχολούν την περιφέρεια, πρέπει να αποτελέσουν τους περιφερειακούς πυρήνες της συσπείρωσης των μελών μας. Στο δεύτερο θέμα, το οικονομικό, υπάρχει θέμα στην ημερήσια



διάταξη και σχετική εισήγηση από την Διοικούσα Επιτροπή.

Στις 26 Μαΐου πραγματοποιείται η δεύτερη συνάντηση της Διοικούσας Επιτροπής με τους Προέδρους των Περιφερειακών Τμημάτων και οπωσδήποτε βασικό θέμα συζήτησης εκτός του οικονομικού είναι ο προγραμματισμός εκδηλώσεων. Πιστεύω ότι και τα μέλη της ΣΤΑ που ανήκουν σε Περιφερειακό Τμήμα πρέπει να δραστηριοποιηθούν στο σχεδιασμό και την υλοποίηση εκδηλώσεων στα Περιφερειακά Τμήματα.

Από 9-13 Ιουνίου πραγματοποιείται στη Senegaglia της Ιταλίας το 3ο Μεσογειακό Συνέδριο Χημείας που έχει θέμα την Ανόργανη Χημεία. Τα Μεσογειακά Συνέδρια Χημείας πραγματοποιούνται κάθε δύο χρόνια από τις Εθνικές Χημικές Ενώσεις της Πορτογαλίας, Ισπανίας, Ιταλίας ενώ από φέτος μετέχει και η ΕΕΧ. Δυστυχώς η συμμετοχή μας είναι περιορισμένη, σε σύνολο 250 συνέδρων μόνο δέκα περίπου έχουν δηλώσει συμμετοχή από την Ελλάδα.

Μετέχουμε στην οργάνωση Συμποσίου με θέμα: «CHEMISTRY AND THE ENVIRONMENT» που οργανώνει η Σερβική Χημική Εταιρεία στις 24-29 Σεπτεμβρίου στην Vrnjaska Banja της Σερβίας. Τέλος, επιδιώκουμε μία δεύτερη συνάντηση με τους Προέδρους των Χημικών Εταιρειών των Βαλκανικών Χωρών και την πραγματοποίηση Βαλκανικού Συνεδρίου Χημείας στη Θεσσαλονίκη το 1996.

Στον τομέα των εκδόσεων τα ΧΗΜΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ ΓΕΝΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ, είναι η βασική προτεραιότης. Εκδίδονται σε τακτικά διαστήματα, βελτιώνεται η ύλη, σίγουρα όμως δεν είναι εκείνη η ύλη που πρέπει να υπάρχει στο περιοδικό. Λείπει η επικαιρότης, οι ανταποκρίσεις από την περιφέρεια, οι μόνιμες στήλες κ.α.

Η Επιστημονική Εκδοση είναι ικανοποιητική και σε μία προσπάθεια αναβάθμισης αλλά και αναγνώρισης των δημοσιευμένων άρθρων και ισότητων των άλλων διεθνών περιοδικών, έχουμε ζητήσει από διακεκριμένους επιστήμονες του εξωτερικού αλλά και του εσωτερικού να στείλουν άρθρα τους ειδικά ή και επισκοπήσεις του εξωτερικού αλλά και του εσωτερικού να στείλουν άρθρα τους ειδικά ή και επισκοπήσεις για δημοσίευση στα ΧΗΜΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ μετά από κρίση. Επίσης καταβάλουμε κάθε προσπάθεια ώστε τα άρθρα που υποβάλλονται να κρίνονται σύμφωνα με τα διεθνή κριτήρια.

Οι δύο εκδόσεις των Χημικών Χρονικών αποτελούν και τη μοναδική τακτική εκδοτική δραστηριότητα της ΕΕΧ. Αυτό το θέμα πρέπει να μας απασχολήσει διότι συγχρόνως μπορεί η εκδοτική δραστηριότητα σωστά σχεδιασμένη να αποτελέσει και σημαντική πηγή εσόδων.

Στα επαγγελματικά θέματα, οι παρεμβάσεις σχετίζονται άμεσα με την αναβάθμιση της Ένωσης. Βασικά η ΕΕΧ εξακολουθεί ν' αγνοείται από την Πολιτεία. Κατόπιν ενεργειών μας

μετέχουμε στις 4 επιτροπές στο ΥΠΕΧΩΔΕ για θέματα Περιβάλλοντος και στην επιτροπή επεξεργασίας του ΣΧΕΔΙΟΥ ΝΟΜΟΥ για τα επικίνδυνα απόβλητα. Το Υπουργείο Βιομηχανίας δεν μας δέχθηκε στην επιτροπή διαμόρφωσης βιομηχανικής πολιτικής, δέχθηκε όμως να του αποστείλουμε τις απόψεις μας.

Στο Υπουργείο Παιδείας το Παιδαγωγικό Ινστιτούτο δέχθηκε τη συμμετοχή μας στη διαμόρφωση του προγράμματος διδασκαλίας της Χημείας στην πρώτη γυμνασίου και βρισκόμαστε σε καλή συνεργασία για τη συμμετοχή μελών της Ένωσης στη συγγραφή του βιβλίου.

Με τον ΕΛΟΤ και τον ΕΟΦ έχουμε τακτική συνεργασία τόσο για θέματα τυποποίησης με τον πρώτο καθώς για θέματα φαρμακευτικών βιομηχανιών και ειδικεύσεων Χημικών στη Φαρμακοβιομηχανία με τον δεύτερο. Επίσης έχουμε ζητήσει από το Υπουργείο Παιδείας επέκταση του δικαιώματος των φοιτητών του Πολυτεχνείου και των σπουδαστών των ΤΕΙ να εκτελούν μέρος ή το σύνολο της διπλωματικής εργασίας τους σε ερευνητικά κέντρα, φορείς του Δημοσίου και Βιομηχανίες. Έχουμε επίσης ζητήσει από τις Νομαρχίες να περιλαμβάνουν στις προκηρύξεις για ειδικότητα περιβάλλοντος κλπ και Χημικούς.

Το θέμα του TEAX είναι ένα από τα θέματα που θα απασχολήσει τη σημερινή ΣΤΑ.

Στα οργανωτικά θέματα επικεντρώνουμε την προσπάθειά μας στη δομή και λειτουργία Περιφερειακών Τμημάτων. Είναι η ύπαρξη και η λειτουργία των Περιφερειακών Τμημάτων που δίνει στην Ένωση Πανελλήνιο Χαρακτήρα. Επίσης προχωρούμε στην έκδοση του μητρώου. Έχουν περάσει δέκα χρόνια από την προηγούμενη έκδοσή του και πιστεύουμε ότι θα ολοκληρωθεί πριν από το τέλος του χρόνου. Το μητρώο έχει δύο βασικά πλεονεκτήματα: πρώτον θα αποτελέσει τη βάση αναζήτησης στατιστικών στοιχείων π.χ. αριθμός εργαζομένων στο Δημόσιο, στον Ιδιωτικό τομέα, αναλογία ανδρών, γυναικών κλπ. Το πρόγραμμα υπολογιστή θα διευκολύνει σ' αυτό. Το δεύτερο θα αποτελέσει πηγή εσόδων, από διαφημίσεις και καταχωρήσεις. Παράλληλα θα εκδοθούν και μητρώα για κάθε Περιφερειακό Τμήμα που επίσης θα αποτελέσουν πηγή εσόδων γι' αυτό.

Ενεργοποιούμε προηγούμενη απόφαση της ΣΤΑ για εγγραφή αρωγών μελών στην ΕΕΧ, δηλ. επιχειρήσεις μπορούν να εγγράφονται ως αρωγά μέλη της ΕΕΧ έναντι συνδρομής 50.000 δρχ. ετησίως και θα τους παρέχεται ενημέρωση για τις εκδηλώσεις της ΕΕΧ και τα ΧΗΜΙΚΑ ΧΡΟΝΙΚΑ. - Γενική Εκδοση. Δεν έχουν δικαίωμα ψήφου, ή υποψηφιότητας ή συμμετοχής σε όργανα της ΣΤΑ.

Τα επιστημονικά τμήματα Τροφίμων, Χρωμάτων, Φαρμακοχημείας, Κλινικής Χημείας και Παιδείας παρουσιάζουν αξιολογή δραστηριότητα. Από τις επιτροπές η επιτροπή Περιβάλλοντος έχει δυναμική παρουσία. Στην οργάνω-

ση των Περιφερειακών Τμημάτων προτείνουμε να δημιουργηθούν επιτροπές ή τμήματα που θα λειτουργήσουν. Δεν έχει κανένα νόημα να ιδρύουμε Τμήματα ή Επιτροπές που να μένουν στα χαρτιά. Εται ανάλογα με τη σύνθεση των Χημικών στην Περιφέρεια, να δημιουργούνται τμήματα ή επιτροπές που ν' ανταποκρίνονται στις δραστηριότητες των Χημικών της περιοχής. Πιστεύουμε ότι στην αρχή επιτροπές Παιδείας, Περιβάλλοντος και Τροφίμων πρέπει να δημιουργηθούν σ' όλα τα Τμήματα.

Στον τομέα των διεθνών σχέσεων παρακολουθούμε τις δραστηριότητες της IUPAC, FECS και EC3 αλλά με περιορισμένη συμμετοχή αφού τα οικονομικά δεν το επιτρέπουν. Ακόμη ελλειπότερη είναι η συμμετοχή μας σε όργανα των Οργανισμών αυτών για τους ίδιους λόγους. Οι εκπροσωπήσεις σε άλλες εθνικές επιτροπές όπως ΕΛΟΤ, Ανώτατο Χημικό Συμβούλιο, ΚΕΖΥ κλπ παρακολουθούνται συστηματικά.

Κλείνοντας πιστεύω ότι οι υποδείξεις σας, οι προτάσεις σας και η συμμετοχή σας στον προγραμματισμό του 1996 θα αποτελέσουν γόνιμη προσφορά.

Ν. Κασαρός
Πρόεδρος Ε.Ε.Χ.

.....
Στη συνέχεια, παραθέτονται οι σημαντικότερες αποφάσεις που ελήφθησαν από τη Συνέλευση των Αντιπροσώπων:

1. Για την αποκρουστικότητα ενιαία διαμορφούμενης άποψης, σε σχέση με τα όποια προβλήματα βιωσιμότητας του Τ.Ε.Α.Χ., συγκροτείται ομάδα εργασίας, αποτελούμενη από:
- Μέλος της Δ.Ε. της Ε.Ε.Χ.
- Μέλος του Δ.Σ. του Τ.Ε.Α.Χ.
- Μέλος του Συλλόγου Δ.Υ. ή/και του Συλλόγου Χημικών Γ.Χ.Κ.
- Μέλος του Δ.Σ. του Π.Σ.Χ.Β.
- Εκπρόσωπο των Ελευθέρων Επαγγελματιών
2. Εγκρίνεται η ίδρυση, από την Ε.Ε.Χ., Κέντρου Επιμόρφωσης Κατάρτισης (Κ.Ε.Κ.) εθνικής εμβέλειας, στο θεματικό πεδίο:
Τεχνικές ειδικεύσεις
3. Εξουσιοδοτείται η Δ.Ε. της Ε.Ε.Χ., όπως προχωρήσει στη διερεύνηση της δυνατότητας ίδρυσης της EURACHEM-HELLAS (Ευρωπαϊκός Οργανισμός, ο οποίος προωθεί την υιοθέτηση κοινών αρχών για λήψη αξιόπιστων δεδομένων και τη συνεργασία σε διάφορα θέματα, απαραίτητα για την επίτευξη αμοιβαίας αποδοχής πειραματικών δεδομένων διαφόρων δοκιμών), με την Ε.Ε.Χ. συμμετέχουσα ως ιδρυτικό μέλος.
4. Τα νέα μέλη της Ε.Ε.Χ. δικαιούνται έκπτωσης 50% επί της ετήσιας συνδρομής τους προς την Ένωση, για τα πέντε πρώτα χρόνια από την ημερομηνία απόκτησης πτυχίου, εφόσον και η εγγραφή τους γίνει κατά τη διάρκεια της πενταετίας.

Συνέλευση ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΩΝ Ε.Ε.Χ.

Από το απόγευμα της Παρασκευής 27 Μάρτη, φθάνουν από όλην την Ελλάδα στο Βόλο τα μέλη της Αντιπροσωπείας για την τακτική συνεδρίαση της επομένης.

Το Περιφερειακό Τμήμα της Θεσσαλίας είχε το γενικό πρόσταγμα της διοργάνωσης.

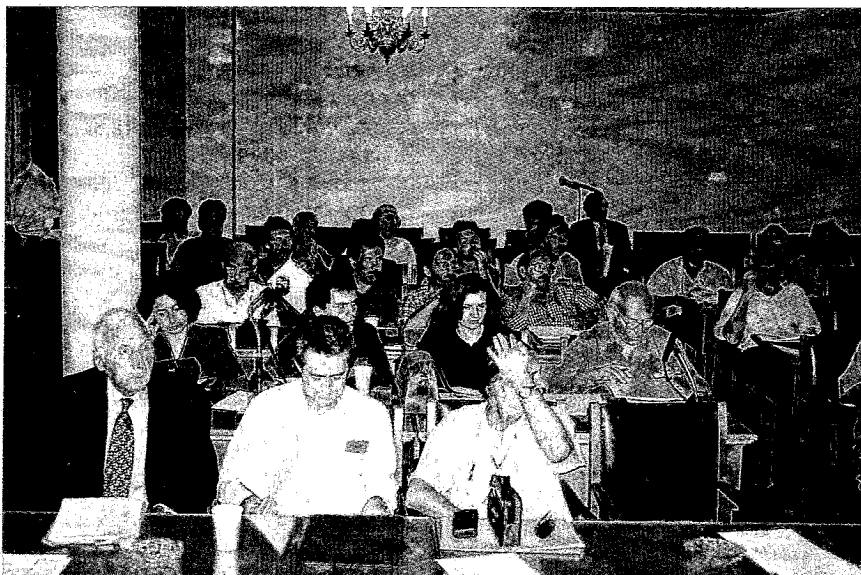
Τα θέματα συνάντησης πολλά - πάρα πολλά - και ποικίλα: μεταξύ των άλλων «οικονομική κατάσταση της Ε.Ε.Χ.», η λειτουργία των Επιτροπών (μηδὲ εξαιρουμένου και των Χημικών Χρονικών).

Ακολούθησε μια θελωδής συζήτηση για το TEAX με τον κ. Μπακόλα να δίνει το τέμπο με το δυναμισμό και το πάθος που διακρίνει την ενασχόλησή του με το TEAX.

Τα Περιφερειακά Τμήματα έκαναν αισθητή την παρουσία τους με ενθουσιασμό και ιδέες που ελπικρινά ευχόμεσθε να υλοποιήσουν.

Τις συγκεκριμένες αποφάσεις της Συνέλευσης επιφυλασσόμεθα να δημοσιεύσουμε αναλυτικά, μόλις το Προεδρείο εκδώσει το ... ανακοινωθέν.

Τέλος θα ήταν παράλειψή μας να μην εκφράσουμε για άλλη μια φορά τις ευχαριστίες μας στους συναδέλφους του Τοπικού Παραρτήματος που είχαν την ιδέα για την βραδινή μαζική εξόμηση στο όμορφο Τοππουράδικο, αλλά και για το μεταμεσονύκτιο Ξεμπόρδεμα του νου και της ψυχής στο «ΜΠΕΡ-ΔΕΜΑ».



Αφιερώνεται στον Κυριάκο για την αξέχαστη εμπειρία της συνεργασίας μας.

Σ

το τέταρτο βιβλίο των Γαλατικών Πολέμων ο Καίσαρας αναφέρει ότι ο Κατούβολκος, αρχηγός των Εβουρώνων, αυτοκτόνησε πίνοντας εκχύλισμα από φύλλα γιού (yew ή δένδρο των Χριστουγέννων).

Ο Θεόφραστος το 300 π.Χ. αναφέρει ότι οι Έλληνες χρησιμοποιούσαν το εκχύλισμα των φύλλων του Ιταμού, γνωστού και σαν «θανάσιμου δένδρου», σαν ισχυρό δηλητήριο και όλοι γνώριζαν ότι κανένα ζώο ή πουλί ή έντομο δεν προσβάλλει το υπεραιώνιο αυτό δένδρο.

Και τα δύο αυτά δένδρα ανήκουν στο γένος Taxus που ετοιμολογικά συνδέεται με την ελληνική λέξη «τοξικό».

Το 1962, στο Νέο Κόσμο, κατά την διάρκεια ενός προγράμματος που χρηματοδοτείτο από το Αμερικανικό Υπουργείο Γεωργίας και το Εθνικό Αντικαρκινικό Ινστιτούτο (NCI), σε ένα δάσος του Oregon, ο βοτανολόγος A. Barclay της Αμερικανικής Υπηρεσίας Δασών, παρέλαβε ένα εκχύλισμα από τον κορμό ενός αιωνόβιου δένδρου που αργότερα στο εργαστήριο αποδείχθηκε ότι είχε ισχυρή αντικαρκινική δράση (1). Το δένδρο αυτό, γνωστό σαν γιού του Ειρηνικού, αναπτύσσεται κυρίως στις βορειοδυτικές ακτές της βόρειας Αμερικής και ανήκει στο είδος Taxus brevifolia του γένους Taxus.

Οι χημικοί M. Wall και M.C. Wani στη Βόρεια Καρολίνα (Research Triangle Institute) οι οποίοι ανέλαβαν να μελετήσουν καλύτερα την δράση του εκχυλίσματος του Barclay, υπέβαλλαν το 1966 μια έκθεση στο NCI υποστηρίζοντας ότι είχε ανακαλυφθεί ένα πολύ σημαντικό νέο αντικαρκινικό φάρμακο. Όμως το Ινστιτούτο εκείνη την εποχή ασχολείτο με άλλες ενώσεις και δεν θεώρησε τα αποτελέσματά τους αξια περαιτέρω χρηματοδότησης.

Ακόμη και όταν μετά από πολλά χρόνια, το 1971, απιμόνωνσαν το δραστικό συστατικό του εκχυλίσματος που το ονόμασαν Ταξόλη (Taxol) και λίγο μετά δημοσιεύτηκε η χημική του δομή (μετά από μελέτες με ακτίνες-X) (2), το Ινστιτούτο εξακολουθούσε να μην το θεωρεί αξιόλογου. Οι βασικές απίτες ήταν αφ' ενός η μεγάλη σπανιότητα της ταξόλης (χρειάζεται να καταστραφούν τελείως τρία υπερεκατονταετή δένδρα

Ολική σύνθεση της Ταξόλης

Ηλίας Α. Κουλαδούρος, PhD

για να απομονωθεί ένα γραμμάριο ταξόλης) και αφετέρου η λανθασμένη αντίληψη ότι η δράση της ήταν παρόμοια με αυτή των άλλων γνωστών αντικαρκινικών φαρμάκων.

Χρειάστηκε να φτάσουμε στο 1978, όταν η βιολόγος Susan B. Horowitz της Φαρμακευτικής Σχολής Αλβέρτος Αϊνστάιν και ο μεταπτυχιακός φοιτητής της Peter Schiff, στα πλαίσια ενός ερευνητικού προγράμματος για την εκτίμηση μιας νέας μεθόδου ελέγχου (screening) που ανέπτυξαν εκείνη την εποχή, δοκίμασαν τυχαία και ένα δείγμα Ταξόλης. Τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά καθώς αποδεικνύεται ότι η Ταξόλη δρούσε εντελώς αντίθετα από οποιαδήποτε άλλη αντικαρκινική ένωση (3). Η αναστολή της μίτωσης (πολλαπλασιασμού) των ευκαριωτικών κυττάρων δεν προκαλείτο από την παρεμπόδιση στο σχηματισμό των μικροσωληνών (microtubules) όπως συνέβαινε με τα συνήθη αλκαλοειδή (π.χ. της βίνκας ή της κολχικίνης) αλλά αντίθετα από την επιτάχυνση της διαδικασίας σχηματισμού της πρώτης ύλης (microtubulin) των μικροσωληνών. Αποτέλεσμα ήταν η τελική ακινητοποίηση (πάγωμα) του κυττάρου. Κάτι δηλαδή σαν να αρχίσει σε ένα θηλαστικό να παράγεται οστικό υλικό από όλα του τα κύτταρα με αποτέλεσμα να «οστεοποιείται». Για τους ειδικούς, η μοναδικότητα της Ταξόλης έγκειται στην ικανότητα της να πολυμερίζει in vitro την τουμπουλίνη απουσία 5-τριφωσφορικής γουανοσίνης (GTP) που είναι απα-

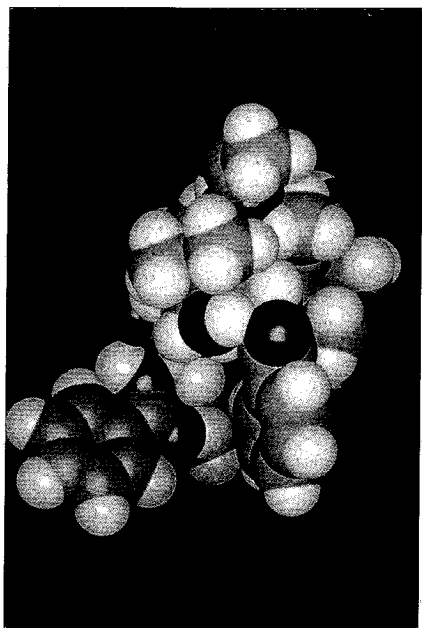
ραίτητη στο κύτταρο για να κατασκευάσει τα δίκτυα τουμπουλίνης.

Έτσι, 20 περίπου χρόνια μετά την τυχαία διαπίστωση περί της αντικαρκινικής ιδιότητας των εκχυλισμάτων του γιού, η επιστημονική κοινότητα ανακάλυψε ξαφνικά την σημασία της Ταξόλης και άρχισε εντατικές μελέτες. Περί το 1982 η Ταξόλη πέρασε στην πρώτη φάση κλινικών δοκιμών (Phase I) μετά πολλών επίσης εμπλοδιών. Η λιποφιλία της υπήρξε καθιστούσε πολύ δύσκολη τη χορήγησή της από φαρμακοκινητική άποψη, η κοκκώδης κυτταροπενία ήταν πολύ σημαντική παρενέργεια ενώ το Crempaphor που χρησιμοποιούσαν σαν βοηθητικό για την χορήγηση της Ταξόλης προκαλούσε υπεραιμοσθησία λόγω αύξησης της ισταμίνης και επομένως έπρεπε παράλληλα να χορηγούνται και αντιισταμινικά φάρμακα. Τελικά μετά από πολλές περιπέτειες πέρασε επιτέλους στην δεύτερη φάση των δοκιμών (Phase II) το 1984 και άρχισε να χορηγείται πειραματικά σε ασθενείς του Πανεπιστημίου John Hopkins. Όπως ανακοίνωσε ο γιατρός Erik Rowinsky, τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά (4). Περισσότεροι από 30% από τους ασθενείς με όγκους, των οποίων κανένα άλλο φάρμακο δεν μπορούσε να αναστείλει την ανάπτυξη, παρουσίασαν θεαματική βελτίωση και ένας θεραπεύτηκε εντελώς. Η ταξόλη είχε εξάψει την φαντασία και των πλεόν συντηρητικών ογκολόγων σ' όλο τον κόσμο.

Παράλληλα είχε αρχίσει και το ενδιαφέρον των συνθετικών χημικών. Πρώτος ο Ito Kiragawa από το Πανεπιστήμιο της Osaka στην Ιαπωνία άρχισε τις έρευνές του για την συνθετική παρασκευή Ταξόλης (5) εντυπωσιασμένος περισσότερο από την ομορφιά του μορίου και την ασυνήθιστη χωροταξική του διεύθυνση. Γρήγορα όμως αποδείχθηκε ότι η Ταξόλη έκρυβε και σε αυτόν τον τομέα δυσκολίες και εκπλήξεις. Μεταξύ 1983 και 1993 περισσότερα από τριάντα εργαστήρια, τα μεγαλύτερα και καλύτερα του κόσμου, ασχολήθηκαν με την σύνθεσή του μορίου «θρύλος».

Εν τω μεταξύ οι κλινικές δοκιμές προχωρούσαν με εντυπωσιακά αποτελέσματα και ήδη από το 1985 αρχίζει (ημιπαράνομα ή με ειδικές άδειες) η χορήγηση Ταξόλης σε ασθενείς. Το 1991 η Bristol-Meyers Squibb (BMS) υπογράφει συμβόλαιο με το NCI και αρχίζει την ευρεία «συγκομιδή» ταξόλης προβλέποντας όμως ότι τα αποθέματα της φύσης επαρκούν μόνο για πέντε χρόνια. Οι οι-





κολόγοι της Βόρειας Αμερικής είχαν σημαίνει συναγερμό. Και όλα αυτά πριν ακόμη επιτραπεί επίσημα η χορήγηση του φαρμάκου.

Το 1992 όμως οι συνθετικοί χημικοί, με καθυστέρηση 2.000 ετών, ξαναθυμήθηκαν τον Κατούβολκο και τις αναφορές του Θεόφραστου για τον Ίταμο. Ανακάλυψαν ότι η μπακατίνη III (συστατικό των φύλλων του *Taxus baccata* δηλ. του Ίταμου) μπορεί να μετατραπεί σε Ταξόλη με μια σχετική απλή και σύντομη διαδοχή χημικών μεταβολών. Έτσι οι χημικοί R. Holton του Πανεπιστημίου της Φλώριδας (6) και I. Ojima της εταιρείας SUNY (7) «παρεχώρησαν» τις σχετικές τους πατέντες στην BMS, η οποία από το 1993 άρχισε την ευρεία παραγωγή ημισυνθετικής Ταξόλης. Παράλληλα, η γαλλική Rhone-Roulenç Rorer με παραπλήσια μέθοδο που πατεντάρισε ο γάλλος χημικός P. Potier (8), άρχισε την παραγωγή ημισυνθετικού Taxotere, ένωσης παρόμοιας με την Ταξόλη και με ανάλογη δράση. Έτσι σήμερα τα *Taxus baccata* της βόρειας Ευρώπης κλαδεύονται συστηματικά για την παραλαβή της πανάκριβης μπακατίνης από τα φύλλα τους και εάν οι Βρετανοί τον 16ο αιώνα, δεν κατέστρεφαν τεράστιες εκτάσεις με δάση *Taxus*, για τις ανάγκες του στόλου τους, κατά τη διάρκεια του εκατονταετούς πολέμου, θα υπήρχαν αρκετά αποθέματα και η ιστορία θα σταματούσε εδώ.

Τον Ιανουάριο του 1993 η ταξόλη παίρνει επιπέλους την επίσημη άδεια κυκλοφορίας από το FDA (με την εμπορική ονομασία Paclitaxel) για την θεραπεία του καρκίνου των ωθηκών (9), ενώ συνεχίζονται οι εντατικές έρευνες για την χορήγηση της και σε άλλες μορφές καρκίνου (κυρίως μεταστατικού καρκίνου του στήθους και των πνευμόνων κλπ). Πιστεύεται ότι τελικά θα είναι ένα από τα αποτελεσματικότερα όπλα-εναντίων του καρκίνου για τον 20ο αιώνα.

Φθάσαμε έτσι στον Φεβρουάριο του 1994 (23 ολόκληρα χρόνια μετά την πιστοποίηση του

χημικού τύπου της Ταξόλης) όταν ένας απόγονος του Θεόφραστου, ο Κυριάκος Νικολάου, χημικός στο Ινστιτούτο Scripps της Καλιφόρνιας, γεννημένος στο τουρκοκρατούμενο σήμερα Καραβά της Μεγαλοννήσου, ανακοίνωσε στο περιοδικό Nature (10) την πρώτη ολική συνθετική παρασκευή Ταξόλης. Ένας ακόμη «θρύλος» είχε καταρρευσει.

Ο Κ. Νικολάου αφού είχε ήδη ασχοληθεί με επιτυχία με διάφορα συνθετικά προβλήματα και έχοντας ξαφνιάσει πολλές φορές την διεθνή επιστημονική κοινότητα με τις ανακαλύψεις του, αποφάσισε μόλις το 1992 να ασχοληθεί με την Ταξόλη, ξεκινώντας να δουλεύει πάνω σε ένα νέο, αυθεντικό και εμπνευσμένο συνθετικό σχήμα. Η ολοκλήρωση του προγράμματος αυτού μέσα σε δύο χρόνια ήταν κάτι πέρα από την φαντασία και του πλέον αισιόδοξου μέλους της ομάδας.

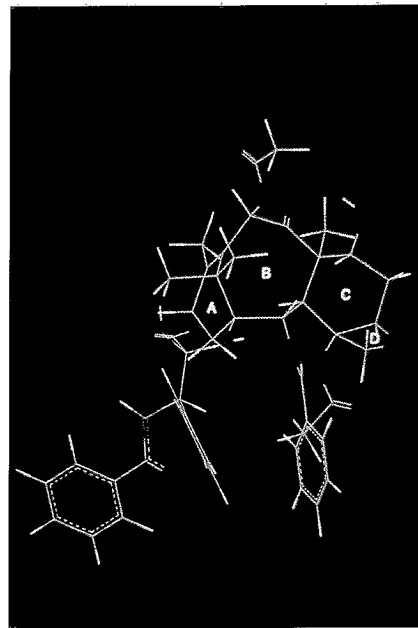
Η συνθετική προσέγγιση του Κ. Νικολάου δίνει πλέον βάσιμες ελπίδες ότι δεν πρόκειται μελλοντικά να υπάρξει έλλειψη Ταξόλης. Επιπλέον και σημαντικότερο, το ευέλικτο συνθετικό σχήμα που εισήγαγε, άνοιξε το δρόμο για την παρασκευή νέων αναλόγων Ταξόλης. Ήδη, ο Κ. Νικολάου και οι συνεργάτες του έχουν καταθέσει πατέντες με συνθετικά ανάλογα ταξόλης με βελτιωμένες φαρμακοκινητικές ιδιότητες και ισχυρότερη αντικαρκινική δράση (11) και οι ενώσεις αυτές βρίσκονται υπό κλινική δοκιμασία (Phase I) (12).

Στην Ελλάδα, στα πλαίσια των προγραμμάτων ΠΑΒΕ ξεκινάει μέσα στο 1995 ένα ερευνητικό πρόγραμμα της ελληνικής φαρμακευτικής εταιρείας UNI-RHARMA A.B.E.E. και του Γεωπονικού Πανεπιστημίου Αθηνών (με την συμμετοχή των χημικών Η. Κουλαδοπούρου, Β. Ρούση - Παν. Αθηνών και του βιοσυστηματικού Π. Πετράκη) με σκοπό την καταγραφή και αξιοποίηση δευτερογενών μεταβολιτών της ελληνικής χλωρίδας, συγγενούς δομής ή δράσης με την Ταξόλη.

Ο Κ. Νικολάου έχει ήδη ανοίξει πολλούς νέους δρόμους και έχει ακόμη πολλά να προσφέρει στην επιστήμη. Οποιαδήποτε περιγραφή για την προσωπικότητα και τις ικανότητες του υπολείπεται της πραγματικότητας. Χαρακτηριστικά θα έλεγα ότι:

«Η αίσθηση που έχεις όταν συνεργάζεσαι μαζί του είναι σαν να πολεμάς στο πλευρό του Μεγάλου Αλεξάνδρου για την κατάκτηση ενός άγνωστου κόσμου».

1. T. Junod, *Life*, **15** (May), 71-6, (1992)
2. M.C. Wani, H. L. Taylor, M.E. Wall, P. Coggan, A.T. McPhail, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2325-7, (1971)
3. S.B. Horwitz, J. Fant, P. B. Schiff, *Nature*, **277**, 665-7, (1979).
4. Επισκόπηση όλων των κλινικών μελετών: α) E.K. Rowinsky, L.A. Cazenave, R.C. Donehower, *J. Natl. Cancer Inst.*, **82**, 1247-59, (1990), β) E.K. Rowinsky, R.C. Donehower, *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**, 1778-81



(1991), γ) E.K. Rowinsky, N. Onetto, R.M. Canetta, S. G. Arbuck, *Semin. Oncol.*, **19**, 646-662 (1992).

5. I. Kitagawa, H. Shibuya, H. Fujioka, Y. Yamamoto, A. Kajiwara, K. Kitamura, A. Miyao, T. Hakoshima, K. Tomita, *Tetrahedron Lett.* **21**, 1963-66 (1980).
6. R. A. Holton EP-A 400971, (1990)
7. I. Ojima at all, *Tetrahedron*, **48**, 6985-7012, (1992)
8. α) J. N. Dents, A.E. Greene, D. Guenard, F. Gueritte-Voegelein, L. Mangatal, P. Potier, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 5917, (1988) β) A. Commercon, D. Bezar, F. Bernard, J.D. Bourzat, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5185-8, (1992).
9. α) *Chem. Eng. News*, **70** (47), 17, (1992), β) *Science*, **259**, 181, (1993)
10. K.C. Nicolaou, Z. Yank, J.J. Liu, H. Ueno, P.G. Nantermet, R.K. Guy, C.F. Claiborne, J. Renaud, E.A. Couladouros, K. Paulvannan, E.J. Sorensen, *Nature*, **367**, 630-634, (1994) και K.C. Nicolaou, P.G. Nantermet, H. Ueno, R.K. Guy, E.A. Couladouros, E.J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **117**, 624-633 (1995).
11. α) K. C. Nicolaou, C.F. Claiborne, P.G. Nantermet, E.A. Couladouros, E.J. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 1591-1592, (1994), β) K.C. Nicolaou, E.A. Couladouros, P.G. Nantermet, J. Renaud, R.K. Guy, *Angew Chem., Int. Ed.*, **33**, 1581-1583, (1994), γ) K.C. Nicolaou, C.F. Claiborne, P.G. Nantermet, E.A. Couladouros, E.J. Sorensen, *U.S. Pat.* 08/201, 926, (1994).
12. Για μια εκτεταμένη ανασκόπηση γύρω από την Ταξόλη, βλέπε K.C. Nicolaou, W. Dai, R.K. Guy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 15-44 (1994)

Κυριάκος Νικολάου, υποψήφιος για το Νόμπελ Χημείας 1995. Ένας Έλληνας σε απόσταση αναπνοής από τη μεγαλύτερη επιστημονική διάκριση της εποχής μας, σε μία εκ βάθρων συνέντευξη στον Πρόεδρο της Ε.Ε.Χ. Ν. Κατσαρό.

1. Κ. Νικολάου ακολουθήσατε μια λαμπρή καριέρα στην χημεία. Τι σας κίνησε να σπουδάσετε χημεία;

Ο άνθρωπος που μου άναψε την φωτιά της χημείας είναι ο καθηγητής Τηλέμαχος Χαραλάμπους, στο Παγκύπριο Γυμνάσιο στην Λευκωσία-Κύπρος. Ο εξαιρετικός αυτός δάσκαλος με συνάρπαξε από την πρώτη του διάλεξη με την χαρισματική προσωπικότητα και ενθουσιασμό του και τον «πολύχρωμο» τρόπο που παρουσιάζε τα θέματα της χημείας. Ήθελα να γίνω σαν και αυτόν και από τότε ακολούθησα πιστά την χημεία. Με την ευκαιρία αυτή και μέσα από τη στήλη σας θα ήθελα να εκφράσω τον θαυμασμό και σεβασμό μου προς τον καθηγητή Χαρολάμπους, που μας έφυγε δυστυχώς πρόωρα, για την φλόγα που άναψε στο μυαλό μου σχετικά με την χημεία.

2. Έχετε προσφέρει στον τομέα της συνθετικής οργανικής χημείας και πιο συγκεκριμένα στην σύνθεση ουσιών με ενδιαφέρουσα φαρμακολογική δράση. Ποιές είναι οι κύριες πηγές χρηματοδότησης των ερευνητικών σας προγραμμάτων;

Τα ερευνητικά μας προγράμματα στις Η.Π.Α., στον τομέα της σύνθεσης ουσιών με βιολογικό και φαρμακολογικό ενδιαφέρον χρηματοδοτούνται συνήθως από τρεις πηγές: α. Κυβερνητικές πηγές, β. φαρμακευτικές εταιρίες και γ. φιλανθρωπικά ιδρύματα και ευεργέτες.

3. Αντιμετωπίζετε το ενδεχόμενο να συνεχίσετε την καριέρα σας στην Ελλάδα; Αν όχι (ναι) ποιού είναι οι βασικότεροι λόγοι;

Νιώθω περήφανος σαν Έλληνας και θα ήθελα πολύ να συνεχίσω την καριέρα μου στην πατρίδα μας. Εξάλλου είμαι πεπεισμένος ότι η Ελλάδα διαθέτει και βγάζει συνεχώς πολύ καλά μυαλά στην χημεία. Δυστυχώς όμως σήμερα δεν βλέπω την υποδομή που θα μου δίνε τις ευκαιρίες που έχω στην Αμερική για να συνεχίσω του ίδιου επιπέδου έρευνα. Ελπίζω ότι στο μέλλον τέτοιες συνθήκες θα δημιουργηθούν και εδώ, οπότε το ξανασυζητάμε.

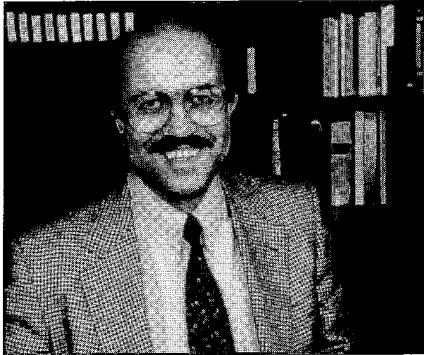
4. Στο ερευνητικό σας πρόγραμμα επιλέγετε και απομονώνετε φυσικά προϊόντα τα οποία μετά συνθέτετε ή προσαρμόζετε για φαρμακολογική δράση. Πώς κάνετε την αρχική επιλογή του φυσικού προϊόντος; Πώς στη συνέχεια απομονώνετε το δραστικό συστατικό ή προσαρμόζετε το μόριο ώστε να έχει την κατάλληλη φαρμακολογική δράση;

Η αρχική επιλογή του στόχου είναι ένα πολύ σημαντικό μέρος της όλης έρευνας. Τα κριτήρια που θέτουμε για την επιλογή του ζητούμενου φυσικού προϊόντος είναι: α. Καινούργια και ενδιαφέρουσα μοριακή δομή β. Σημαντική φαρμακευτική δράση, και γ. Καινούργιο και ανεξερεύνητο μηχανισμό βιολογικής δράσης. Βάζοντας τέτοιες συνθήκες επιλογής έχουμε τη δυνατότητα να προσφέρουμε παράλληλα στην χημεία, στην βιολογία και στην ιατρική. Μετά από μια συνεχή «συμπαιγνία» μοριακού σχεδιασμού, χημικής σύνθεσης και βιολογικής εξέτασης, οδηγούμαστε συνήθως στην παρασκευή μιας ένωσης με την ζητούμενη φαρμακολογική δράση.

5. Πρόσφατα συνθέσατε την ταξόλη που έχει κυτταροστατική και αντικαρκινική δράση. Θα μπορούσατε να μας πείτε λίγα λόγια για την ένωση αυτή;

Η ταξόλη θεωρείται σήμερα από τους ιατρικούς κύκλους σαν το σπουδαιότερο νέο αντικαρκι-

Συνέντευξη του Κ. Κ. Νικολάου στον πρόεδρο της ΕΕΧ, Ν. Κατσαρό



νικό όπλο που εισήχθη από την φαρμακοποιία στις τελευταίες δύο δεκαετίες. Χρησιμοποιείται ευρύτατα για την αποτελεσματική θεραπεία του καρκίνου ωθηκών και στήθους ενώ πρόσφατα κλινικές δοκιμές δείχνουν την αποτελεσματικότητα της κατά καρκίνων του πνεύμονα, συκωτιού και δέρματος. Η ταξόλη είναι η πρώτη γνωστή αντικαρκινική ουσία που έχει την ιδιότητα να σταθεροποιεί τα μικροσωληνάρια που αποτελούν τον μιτωτικό ιστό των κυττάρων, με αποτέλεσμα την εμπόδιση της μίτωσης και κατά συνέπεια την αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, που στα καρκινικά είναι ταχύτατος. Για να είμαστε όμως πιο επακριβείς, θα πρέπει να σημειώσουμε και τα μειονεκτήματα του φαρμάκου αυτού, όπως άλλωστε και όλων των άλλων αντικαρκινικών, που περιλαμβάνουν δυσάρεστες παρενέργειες και οδηγούν κάποτε σε ένα στάδιο φαρμακευτικής αντίστασης. Ο αγώνας λοιπόν για την εύρεση και τελειοποίηση των φαρμάκων συνεχίζεται.

6. Στο θέμα αυτό έχετε συνεργασία και με την φαρμακευτική εταιρεία UNIFARMA. Τι θα μπορούσατε να πείτε για την ελληνική φαρμακοβιομηχανία όπου βασικά δεν κάνουν έρευνα; Μπορούν να έχουν μέλλον;

Η συνεργασία μας με Ελληνικές φαρμακοβιομηχανίες βρίσκεται ακόμη στα προστάδια. Με εντυπωσίασε η δραστηριότητα των Ελλήνων βιομηχάνων στον τομέα αυτό, αλλά θα ήθελα να δω πολύ μεγαλύτερη έμφαση στον τομέα της έρευνας. Αυτό βέβαια θα πρέπει να προωθείται και από την Ελληνική κυβέρνηση με σχετικές επιχορηγήσεις. Οι Ελληνικές βιομηχανίες πρέπει να συναγωνιστούν με τις αντίστοιχες Ευρωπαϊκές αλλά και πολυεθνικές εταιρίες, που βρίσκονται σήμερα σε συνεχή αναβρασμό και πρόοδο. Θα ήθελα να τονίσω στο σημείο αυτό ότι ολόκληρη η παγκόσμια φαρμακευτική βιομηχανία στηρίζει την επιβίωσή της στην βασική επιστημονική έρευνα. Για το λόγο αυτό οι Ελληνικές φαρμακοβιομηχανίες θα πρέπει να υιοθετήσουν και να υποστηρίξουν την βασική έρευνα στα πανεπιστή-

μια, ή ερευνητικά ιδρύματα του τόπου μας. Είμαι όγχορος ότι αυτή η υποστήριξη σε συνδυασμό με κρατικές και ευρωπαϊκές επί χορηγήσεις, θα μπορέσει να δράσει καταλυτικά στη δημιουργία νέων δυνατοτήτων, καθώς και στην έλξη και επαναπατρισμό πολλών ξενιτεμένων Ελλήνων επιστημόνων.

7. Στα Αμερικανικά Πανεπιστήμια, στο προπτυχιακό πρόγραμμα υπάρχουν εφαρμοσμένα μαθήματα επιλογής όπως: χημεία τροφίμων, βιομηχανική χημεία, φαρμακευτική χημεία, μικροβιολογία κ.λπ.;

Στα περισσότερα Αμερικανικά Πανεπιστήμια υπάρχει αρκετή επιλογή στα προπτυχιακά προγράμματα, όχι μόνο στα θέματα που αναφέρετε αλλά και σε άλλα πιο ειδικά ή και πιο γενικά. Η ειδικευση γίνεται συνήθως στα τελευταία στάδια της εκπαίδευσης.

8. Η μεγάλη πλειοψηφία αυτών που έχουν διδακτορικό και αναζητούν καριέρα ερευνητικού βρ- σκει δουλειά ή αναγκάζεται να αναζητήσει καριέρα με μη ερευνητική δραστηριότητα;

Στα πρόσφατα χρόνια, στην Ευρώπη και Αμερική, οι περισσότεροι τελειόφοιτοι με διδακτορικό είχαν ευκαιρίες να απορροφηθούν από τις χημικές βιομηχανίες ή τα πανεπιστήμια. Οι τελευταίες παγκόσμιες οικονομικές δυσχέρειες, καθώς και η συνένωση των εταιριών, είχαν όμως σαν αποτέλεσμα την προσωρινή μείωση τέτοιων ερευνητικών θέσεων και σήμερα αρκετοί επιστήμονες αντιμετωπίζουν το πρόβλημα της ανεργίας.

9. Υπάρχει προθυμία των φοιτητών στις Η.Π.Α. να ακολουθήσουν τον κλάδο της χημείας ή προτιμούν άλλες κατευθύνσεις όπως διοίκηση επιχειρήσεων, οικονομικά, κ.λπ.;

Στην Αμερική υπάρχουν αρκετοί υποψήφιοι φοιτητές χημείας. Είναι όμως γεγονός ότι οι περισσότεροι νέοι προτιμούν να στραφούν σε ιατρικές, νομικές, οικονομικές και επιχειρηματικές σπουδές.

10. Τι συμβουλή θα δίνετε στους νέους ερευνητές;

Σας ευχαριστώ που μου δίνετε την ευκαιρία να απευθυνθώ στους νέους ερευνητές της χώρας μας. Θα ήθελα να τους ενθαρρύνω να δουλέψουν σκληρά με πεποίθηση, ενθουσιασμό και ενδιαφέρον στον τομέα της έρευνας τους. Τα Ελληνικά Πανεπιστήμια τους οπλίζουν με όλες τις ανώτατες θεωρητικές γνώσεις και έτσι μπορούν, αν διακρίνονται από δυναμισμό και επιμονή, να ξεκινήσουν την έρευνά τους. Με τον τρόπο αυτό θα ανεβάσουν την ποιότητα της έρευνάς τους σε προσωπικό αλλά και Ελληνικό επίπεδο.

11. Υπάρχουν πολλοί Έλληνες που διαπρέπουν στο εξωτερικό. Ποιά κατά την γνώμη σας είναι τα κύρια αίτια της επιτυχίας τους;

Η επιτυχία των Ελλήνων που διαπρέπουν στο εξωτερικό δεν θα πρέπει να εκπλήσσει κανένα. Εξάλλου είναι Έλληνες! Εκμεταλλεύονται τις κατάλληλες συνθήκες που τους προσφέρονται στις διάφορες χώρες. Πιστεύω ότι είναι καθήκον του Ελληνικού κράτους, σε συνεργασία με τους ιδιωτικούς φορείς, να δημιουργήσει παρόμοιες ευνοϊκές συνθήκες και στον Ελληνικό χώρο.

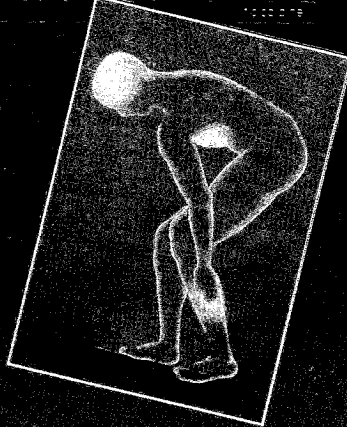
Η Ε.Ε.Χ. σας εύχεται να σας απονεμηθεί και το βραβείο Νόμπελ ως αναγνώριση του έργου σας.

Σας ευχαριστώ κ. Κατσαρό για την ζεστή φιλοξενία ειδικά κατά την τελευταία μου επίσκεψη στην Ελλάδα, αλλά και για τις θερμές σας ευχές σαν πρόεδρος της Ε.Ε.Χ. Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τους καθηγητές και αρμόδιους του Εθνικού Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών για την πρόσφατη θερμή υποδοχή και διάκριση που με τιμά και συγκινεί πολύ.

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

Το άρθρο του Ι. Αραβαγιανού με τίτλο: «Εφαρμογές του TQM - Η ελληνική εμπειρία - Εφαρμογές στη διαχείριση του stock των φαρμάκων» που δημοσιεύεται στο παρών τεύχος ανακοινώθηκε στο συνέδριο: «Εφαρμογές Ποιότητας στο χώρο των υπηρεσιών Υγείας» που διοργανώθηκε το Νοέμβριο του '94 από την ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΝΩΣΗ ΝΕΩΝ MANAGERS ΥΓΕΙΑΣ.

TICLID



Πρόταση αντιοίμοπεταλιακής αγωγής στην πρόληψη της αρθριακής θρόμβωσης

SANOFI WINthrop

SANOFI WINthrop A.E.
1046, Αθήνα, Ελλάδα - Μεσογείων
199 02 Ελευσίνας Αττικής, Τηλ. 01 43 178-7
Επιστολή: 02, Σελήνη 2, 1951 34,
Τηλ. 443 576

ΔΑΙΜΟΝΟΣ ΑΠΟΛΟΓΙΑ

Προς αποκατάσταση οποιασδήποτε σύγχυσης, το άρθρο των Γ. Καραουλάκη και Κ. Καραβασίλη: «Η σημασία των γαλακτομάτων και των γαλακτοματοποιητών στην τεχνολογία των τροφίμων» δημοσιεύθηκε σε δύο συνέχειες με τίτλους: I. ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΑ και II. ΕΠΙΛΟΓΗ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΟΥΣΙΩΝ στα τεύχη Νο 2 και Νο 3, 1995.

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΙΔΕΙΑΣ - Α. Θ. Τσατσός

Ενώ επίμνηζε απάντηση στην επιστολή του συναδέλφου Χ. Παπαδαντωνιάκη, που ζητήθηκε να σχολιάσει προκειμένου να δημοσιευθεί ή όχι πολυλόβο υπόμνημα του Δ. Μπαμπιλιά, το οποίο αναφέρεται στο ίδιο θέμα, δηλαδή το 3ο θέμα Χημείας των Γενικών Εξετάσεων 1994. Θα απαντήσω και στους δύο χωρίς πολλα λόγια, διότι η με επιστημονική πλευρά είναι προ πολλού ξεκαθαρισμένη¹ ή δε πρακτική ή/και κοινωνική διάσταση είναι εξαιρετικά περιληγμένη.

Βασικό και βασικότατο πρόβλημα των Γενικών Εξετάσεων είναι η διάρθρωση. Καλούνται εκπαιδευτικοί, όχι πάντα Χημικοί και όχι πάντα εκπαιδευμένοι επί ποσού, να διορθώσουν, σε περιορισμένο χρονικό διάστημα, γραπτά με θέματα σε ύλη που δεν τους είναι αρκούντως οικεία. Για τον λόγο αυτό οι εξεταστές επιθυμούν να οδηγούνται - κι' αυτό το βρούκο τραγικό - τους υποψηφίους σε πιστοποιημένες λύσεις, ώστε να είναι δίκαιη και αμερόληπτη η βαθμολόγηση. Μ' αυτό το πνεύμα, θέλω να πιστώσω δόθηκε η βοήθεια (2).

Η υδρόλυση των ιόντων που υπάρχουν στο διάλυμα θεωρείται αμελητέα

η οποία είναι ολόκληρα περιττή.

Αφού η σταθερά υδρόλυσης $K_h(A^-)$ είναι παράγωγος της K_a ($K_h(A^-) = K_w/K_a$), είναι προφανές ότι οι τεχνικές I & II του κ. Παπαδαντωνιάκη είναι ισοδύναμες και οδηγούν στο ίδιο αποτέλεσμα, αφού γίνει η δέουσα προσέγγιση. Η προσέγγιση είναι αναγκαία διότι ο επιστημονικά ορθός τρόπος επίλυσης του προβλήματος οδηγεί σε εξίσωση 3ου βαθμού. Η ανακάλυψη ή απόκρυψη ή διύλιση της προσέγγισης μέσα από πολλά λόγια ή πρόσθετες εξισώσεις δεν μεταβάλλει το γεγονός αυτό.

Λόγω ότι η έλλειψη χρόνου - μονόδρομο μάθημα η Χημεία - δεν επιτρέπει την καλύτερη δυνατή αντιμετώπιση της διαδικασίας ύλης και δεν συμφωνώ ούτε με την επιλογή της εξεταστικής ύλης ούτε με τη χωροθέτηση αυτής που έχει σαν αποτέλεσμα να πρέπει οι υποψήφιοι να είναι οχθρόι τόσο σε πολύ περιορισμένη ύλη. Εν προκειμένω, όμως, πιστεύω ότι αρκεί ο μαθητής/υποψήφιος να κατασπάρνει ουσιαστικά το πρόβλημα για να πιστοποιήσει σημαντικό μέρος των μονάδων με τις οποίες βαθμολογείται το θέμα και κατόπιν να συμπληρώσει τη βαθμολογία του αιτιολογώντας το πως έφτασε στο τελικό αποτέλεσμα.

Εκτός από το νερό, υπάρχουν τα ακόλουθα σωματίδια (μόρια και ιόντα) στο διάλυμα: HA (διότι το οξύ είναι ασθενές και διατίθεται μερικώς) A^- , Na^+ , H^+ και OH^- (από την αυτοδιάσταση του H_2O ή/και από υδρόλυση - δεν έχει σημασία). Έχουμε τις ισορροπίες (όσες εξισώσεις όσες είναι οι δεδομένες σταθερές ισορροπίας):

$$(1) 10^{-5} = K_a = [H^+][A^-]/[HA] \quad \text{ή} \quad (1a) 10^{-9} = K_w/K_a = [HA][OH^-]/[A^-]$$

$$(2) 10^{-14} = K_w = [H^+][OH^-]$$

Μία εξίσωση εξισορροπίωσης φορτίων (το διάλυμα είναι ηλεκτρικώς ουδέτερο)

$$(3) [Na^+] + [H^+] = [A^-] + [OH^-]$$

Δύο εξισώσεις εξισορροπίωσης μαζών

$$(4) [HA] + [A^-] = 2/30$$

$$(5) [Na^+] = 1/30$$

Εδώ τελειώνει ηχηρά το χημικό πρόβλημα και αρχίζει το μαθηματικό, το οποίο δεν λύνεται χωρίς α) προσέγγιση ή β) υπολογιστή με κατάλληλο πρόγραμμα.

Στο μαθητικό επίπεδο θα αποδεχόμαστε σαν αρίστη την ακόλουθη ανάλυση: Η ύπαρξη ελατούς (A^-) παρεμποδίζει (λόγω κοινού ιόντος) την διάσπαση του οξέος,



ενώ η ύπαρξη αδιάσπατου οξέος παρεμποδίζει (λόγω κοινού προϊόντος) την υδρόλυση:



Συνεπώς, μπορούμε να θεωρήσουμε ότι οι αρχικές συγκεντρώσεις $[HA]$ και $[A^-]$ ελάχιστα αλλάζουν και επειδή είναι ίσες

$$(1) \Rightarrow pH = pK_a = 5 \quad \text{ή} \quad (1a) \Rightarrow pOH = pK_b = 9 \quad \text{δηλαδή} \quad pH = 5$$

Μία πιο λεπτομερής ανάλυση θα μπορούσε να ξεκινήσει από την ακρόλυση προσέγγιση. Εκείνη το διάλυμα είναι όξινο, $[OH^-] < 10^{-7}$ και η $[OH^-]$ στην εξίσωση (3) μπορεί να παραλειφθεί (≈ 0), οπότε οι εξισώσεις (1) και (1a) παίρνουν την αντίστοιχη κλάση μορφής (X) ή (Xa).

$$(X) 10^{-5} = \frac{[H^+](\frac{2}{30} - [H^+])}{(\frac{2}{30} - [H^+])^2} \quad \text{και} \quad (Xa) 10^{-9} = \frac{(\frac{2}{30} - [H^+])^2}{(\frac{2}{30} + [H^+])^2}$$

βέβαιως $[H^+] = x$, έχουμε:

$$x^2 + (1/30 + 10^{-5})x - 10^{-5}/30 = 0$$

Το να πεις ότι $[H^+] = 10^{-5}$ και³ αδικεί από την (X), η οποία ενέχει τη προσέγγιση $[OH^-] \approx 0$ ή να λύσεις τη δευτεροβάθμια εξίσωση (που παρέχει το αποτέλεσμα $[H^+] = 9.993 \cdot 10^{-6}$, με το δικό μου υπολογιστή) δεν καταδεικνύει πρόδητο χημικό κενό. Πρωτό να μου και ο μαθητής/υποψήφιος ότι πολύ λίγα H^+ παράγονται από τη διάσπαση του ασθενούς οξέος, λόγω κοινού ιόντος και απενός:

$$1/30 \pm x \approx 1/30$$

Στο σχολικό επίπεδο δεν ενδιαφέρει το ποσοστιαίο σφάλμα που ενέχεται στη προσέγγιση. Ενδιαφέρει τον Αναλυτικό Χημικό ο οποίος επιθυμεί να μετριοποιήσει την ακρίβεια των μετρήσών του και να φθάσει με αξιοπιστία στα αναλυτικά όρια της υπό εξέταση τεχνικής. Η ανάλυσή σας, κ. Μπαμπιλιά, δεν έχει (παράδει) θέση στο χώρο της μέσης εκπαιδευτικής Βασικό χαρακτηριστικό της Χημικής Ισορροπίας είναι η ανεξαρτησία του πρώτου με τον οποίο αποκαθίσταται (with independent). Είναι ολόκληρα περιττό να γ' αφαιρέσει τί έγινε αρχικά και τί αποκαθίσταται. Οι ίδιες τελικές συγκεντρώσεις αποκαθίσταται είτε ξεκινήσουμε με αντιδρώντα μόνο, είτε με προϊόντα μόνο. Το σημαντικό στοιχείο είναι η ύπαρξη κάποιας ποσότητας (έστω και πολύ μικρή) από όλα τα αντιδρώντα και όλα τα προϊόντα.

Οι απόψεις του κ. Παπαδαντωνιάκη έχουν ήδη δημοσιευθεί¹ και επειδή το υπόμνημα του κ. Μπαμπιλιά είναι και μακροσκελές και κατά την γνώμη μου εκτός τόπου, παραθέτω αυτολεξεί τα συμπεράσματά του μόνο για να απαντήσω στις ενστάσεις.

α. Μεγάλη η εσθία της Κ.Ε.Γ.Ε. για την μαθητή που δίνει απαντημένη, γιατί δεν είναι δυνατόν να απαντήσει μαθητής σε θέματα, για τα οποία οι χημικοί δεν έχουμε ξεκαθαρισμένη άποψη.

β. Η ανακάλυψη της Ε.Ε.Χ. απίχ, γιατί ανέφερε ότι η λύση διά της υδρόλυσης είναι λανθασμένη με την αιτιολογία ότι δεν ελλείβαν υπόψη τον περιορισμό της άσκησης, δηλαδή αν δεν υπάρχει η υπόδειξη-περιορισμός η λύση διά της υδρόλυσης θα εθεωρείτο σωστή.

γ. Σωστή η λύση, στην οποία χρησιμοποιείται ο ιονισμός του HA για την περιγραφή του φαινομένου-προβλήματος.

δ. Οι απόψεις που ανέφερε ότι οι μαθητές που είχαν περισσότερες γνώσεις οδηγήθηκαν στη λύση διά της υδρόλυσης είναι λάθος, γιατί καταγράφοντας τα φαινόμενα με την ισορροπία υδρόλυσης φαίνεται ότι παράγονται OH^- , άρα αναμενόνταν το διάλυμα βασικό, ενώ το διάλυμα προέκυπτε όξινο.

ε. Η λύση διά της υδρόλυσης έφραξε να βαθμολογηθεί (όχι βέβαια άριστα) και να μην μηδενισθεί.

α. Η δεύτερη παράγραφος του κειμένου ανασφίξε μία εύλογη αιτία της περιττής υπόδειξης της Κ.Ε.Γ.Ε. Ζήτησε από τους μαθητές/υποψηφίους απαντήσεις σε λογικά θέματα στα οποία υπάρχει πολύ ξεκαθαρισμένη επιστημονική άποψη για πλέον των πνήθια τους, παρά το γεγονός ότι η Χημική Ισορροπία εισήχθη στην ύλη της μέσης παιδείας πολύ σφαιρα στη χώρα μας.

β. Η ανακάλυψη της Ε.Ε.Χ. είναι σωστή λόγω του επιβληθέντος περιορισμού των εξεταστών. Με ίδιο σκεπτικό, λανθασμένη θα ήταν η χρήση Αναλυτικής Γεωμετρίας σε εξέταση Ευκλείδειου Γεωμετρίας. Χωρίς τον περιορισμό, οποιαδήποτε σωστή θεμελιωμένη λύση θα ήταν αποδεκτή.

γ. Βεβαίως

δ. Δεν καταλαβαίνω τι εννοεί, αλλά ο μαθητής με πραγματικά περισσότερες γνώσεις δεν θα έφραξε το διάλυμα βασικό (λόγω υδρόλυσης) αφού συνιστάει (προδρόμηση) οξύ και όχι βάση συγκεντρώσεως.

ε. Σωστό, και ομοίως ότι η Επικριτική Παιδεία της Ε.Ε.Χ. θα είχε προτείνει τον επισημοποιημένο μονόδρομο για την ορθή κατανόηση του προβλήματος. Αποτυχία οι χρονικές πιέσεις, το γεγονός ότι η Κ.Ε.Γ.Ε. δεν ζήτησε να γίνουν της Ε.Ε.Χ., η κίση και προσπάθεια των δημοσιογράφων να βάλουν δικιά τους λύση στο στόμα μας και τέλος η ανεπιλημένη απόφαση των εξεταστών οδήγησε στην ανακάλυψη την οποία επικρίνετε.

1. Χημικά Χρονικά, Ιαν. 1995, σ. 24-25
2. Πρόσφατη εισήγηση: Μ. Α. Δεμαρτζής, 4ο Συνέδριο Ελλάδος-Κύπρου, Ιωάννινα, Σεπτ. 1994, σ. 7-10 των Πρακτικών.

Αναδημοσίευση από Χ.Χ. Νο 5/95

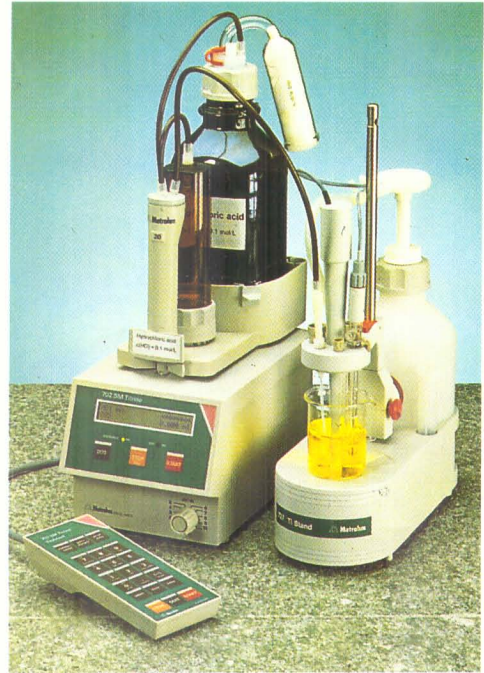
ALFA ANALYTICAL INSTRUMENTS

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ

 **Metrohm**

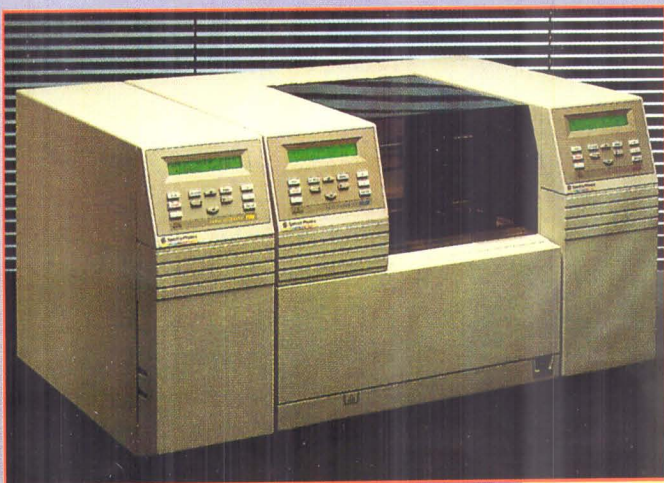


RANCIMAT Συσκευή προσδιορισμού οξειδωτικής αντοχής τροφίμων



Αυτόματος τιτλοδότης TITRINO

- Τιτλοδότες • Συσκευές KARL FISCHER • Ποτενσιογράφοι • Ηλεκτρόδια
- Πεχάμετρα • Αγωγιμόμετρα • Ιοντόμετρα • Πολαρογράφοι
- Χρωματογράφοι ιόντων



Σύστημα Υγρής χρωματογραφίας

 **THERMO
SEPARATION
PRODUCTS**

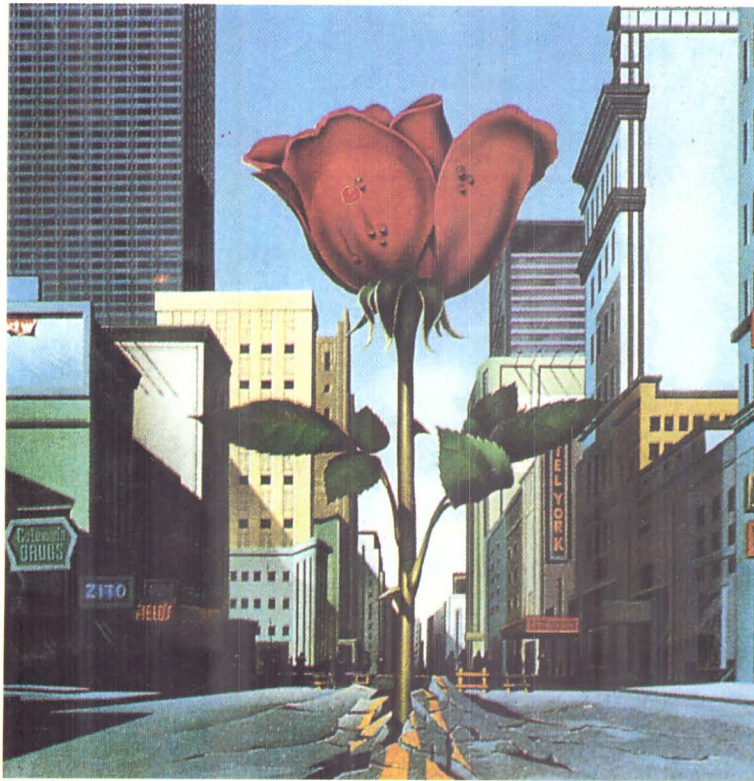
(Spectra Physics)

- HPLC
- CAPILLARY ELECTROPHORESIS
- ΑΝΑΛΥΤΕΣ ΥΔΡΑΡΓΥΡΟΥ
- ΕΚΤΥΠΩΤΕΣ - ΟΛΟΚΛΗΡΩΤΕΣ

ALFA ANALYTICAL INSTRUMENTS Κ. ΧΑΛΟΥΛΟΣ ΚΑΛΑΦΑΤΗ 1, 176 71 ΚΑΛΛΙΘΕΑ
ΤΗΛ. 9573172 - FAX: 9516281

ΦΥΣΙΚΟ ΑΕΡΙΟ

ΦΥΣΙΚΟ... ΚΑΙ ΠΟΛΥΤΙΜΟ



ΓΙΑ ΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Το Φυσικό Αέριο χαρακτηρίζεται και είναι το «ευγενέστερο» προς το Περιβάλλον καύσιμο ευρείας χρήσης. Γιατί η ορυκτή του προέλευση το έχει προικίσει με όλες εκείνες τις ιδιότητες που του εξασφαλίζουν την αρμονική συμβίωση με το Περιβάλλον.

Η χρήση του στον βιομηχανικό, εμπορικό και οικιακό τομέα θα έχει ευεργετικά αποτελέσματα για τη χώρα μας. Γιατί το Φυσικό Αέριο περιορίζει δραστικά τις εκπομπές του διοξειδίου του

άνθρακα, πλήττοντας αποφασιστικά το φαινόμενο του «θερμκηπίου». Εξαφανίζει τις εκπομπές διοξειδίου του θείου, αέριου υπεύθυνου για την όξινη βροχή και ελαχιστοποιεί τις εκπομπές υδρογονανθράκων, με αποτέλεσμα την καθαρότερη ατμόσφαιρα.

Το Φυσικό Αέριο είναι η εναλλακτική πρόταση γιατί είναι... **ΦΥΣΙΚΟ ΚΑΙ ΠΟΛΥΤΙΜΟ ΓΙΑ ΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ.**



ΔΕΠΑ

Φυσικά... Φυσικό Αέριο

ΔΗΜΟΣΙΑ ΕΠΙΧΕΙΡΗΣΗ ΑΕΡΙΟΥ Α.Ε.

Λ. ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 207, 115 25 ΑΘΗΝΑ ΤΗΛ.: 647 9106-7-8-9 – FAX: 647 9504 – TELEX: 222 792