



Περί Χημείας

Παγκύπρια Ένωση Επιστημόνων Χημικών

Τεύχος: 13

Μάρτιος, 2014

Κλινικές

Προκλινικές

Ανακάλυψη Φαρμάκου

Παραγωγή

Φάρμακο: Ο Ευεργέτης του Ασθενούς

Δραστικότητα

Μορφολογία

Σχεδιασμός

Τεχνολογική Ανάπτυξη

GENIKH SYNELYSYH THS PEEX

Λευκωσία, 20 Μαρτίου 2014

Όλοι υποστηρίζουμε την ΠΕΕΧ αλλά και το επάγγελμα του Χημικού στην Κύπρο με την παρουσία μας στην Γενική Συνέλευση



Πρόλογος από τον πρόεδρο της ΠΕΕΧ

Περιεχόμενα

Σελ.

Φάρμακον: Ο ευεργέτης του ασθενούς

4

Πολεμώντας τα μικρόβια

11

Αντιβιοτική, δράση, προβληματισμοί και φαρμακευτικός σχεδιασμός

15

Χρήση αντιβιοτικών και συσχέτιση διασταυρούμενων αλλεργιών πενικιλινών και κεφαλοσπορινών

23

Ανόργανα φάρμακα

25

Ελεγχόμενη μεταφορά αντικαρκινικών φαρμακευτικών ουσιών με χρήση πολυμερών

30

Πρότυπο Διατροφοφαρμακευτικό Σκεύασμα (PLP10) για την θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης

34

Γενόσημα φάρμακα

Μεγάλη είναι η προσφορά τους στην παγκόσμια και κυπριακή οικονομία

39

Η ασφάλεια των φαρμάκων στις μέρες μας και οι νέες προκλήσεις

42

Η ΠΕΕΧ παρούσα στη Γενική Συνέλευση 2013 της EuCheMS

45

Ανακοινώσεις

47

Αγαπητές και αγαπητοί συνάδελφοι, μέλη της ΠΕΕΧ

Σας παρουσιάζουμε το 13ο ενημερωτικό δελτίο της ΠΕΕΧ «Περί Χημείας», το δεύτερο στη σειρά που εκδίδεται από την ανανεωμένη εκδοτική ομάδα και ακολουθεί μια διαφορετική, «φρέσκια» προσέγγιση. Όπως έμπρακτα αποδεικνύεται, η ιδέα μας να εκδίδουμε θεματικά τεύχη είναι επιτυχημένη. Στο παρόν δελτίο, που είναι αφιερωμένο στις πολλές σύγχρονες όψεις των φαρμάκων, είχαμε την ευτυχία να συνεργαστούμε με πολλούς καταξιωμένους ανθρώπους από το χώρο της φαρμακευτικής χημείας. Οι πάντες ανταποκρίθηκαν με ενθουσιασμό στην πρόσκλησή μας για αυτό το θεματικό τεύχος και νομίζω ότι δίκαια μπορούμε να είμαστε περήφανοι για το αποτέλεσμα.

Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι η χημική σύνθεση φαρμάκων αποτέλεσε και αποτελεί μια από τις σημαντικότερες συνεισφορές της Χημείας στην ανθρωπότητα. Η βελτίωση του επιπέδου της υγείας και η αύξηση του προσδόκιμου ζωής που παρατηρήθηκε τον τελευταίο αιώνα είναι σε μεγάλο βαθμό προϊόντα της θαυμαστής ανάπτυξης της φαρμακευτικής χημείας. Καθώς σχεδιάζαμε το παρόν τεύχος γρήγορα διαπιστώσαμε ότι το εύρος του θέματος είναι τέτοιο που δεν μπορεί να καλυφθεί επαρκώς ακόμα και από ένα σχετικά μεγάλης έκτασης ηλεκτρονικό δελτίο. Οι συνάδελφοι που στήριξαν αυτή την προσπάθεια κάλυψαν πολλές όψεις, αλλά δεν στάθηκε δυνατό να εξαντηθεί το θέμα. Για τον λόγο αυτό είναι βέβαιο ότι θα επανέλθουμε στη συζήτηση γύρω από τα φάρμακα σε μελλοντικό μας τεύχος.

Το τεύχος-αφιέρωμα για τα φάρμακα αρχίζει με μια γενική εισαγωγή του συνάδελφου Θωμά Μαυρομούστακου από το Πανεπιστήμιο Αθηνών, που προσφέρει την δική του οπτική γωνία για τη σημασία των φαρμάκων, την ιστορία της φαρμακευτικής χημείας και την

επίπονη διαδικασία που απαιτείται για να φέρει ένα χρήσιμο φάρμακο από το χημικό εργαστήριο στο σπίτι του ασθενούς. Ακολουθούν δύο αλληλοσυμπληρούμενες εισηγήσεις για την καταπολέμηση των μικροβίων με αντιβιοτικά από τον Γιώργο Λιαπάκη του Πανεπιστημίου Κρήτης και τον Σάββα Γεωργιάδη του Πανεπιστημίου Κύπρου. Στα αντιβιοτικά αναφέρεται και το άρθρο του Σπύρου Θεοχάρους και της Μαρίας Μαρκίδου από το KES College. Η εκδοτική μας ομάδα δεν μπορούσε να μείνει ασυγκίνητη για το θέμα, καθώς τόσο ο Τάσος Κεραμιδής όσο και η Θεοδώρα Κρασιά (και οι δύο του Πανεπιστημίου Κύπρου) διεξάγουν έρευνα σε τομείς που άπτονται της φαρμακευτικής χημείας. Ο Τάσος μας θυμίζει στο άρθρο του ότι πολλά από τα σημαντικότερα φάρμακα είναι ανόργανα σύμπλοκα και η Θεοδώρα θίγει το τεράστιο σύγχρονο θέμα της στοχευμένης απόδοσης αντικαρκινικών φαρμάκων. Επίσης από το μέτωπο της φαρμακευτικής έρευνας, ο Ιωάννης Πατρίκιος, Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής του Ευρωπαϊκού Πανεπιστημίου Κύπρου, περιγράφει τη χρήση ενός νέου «διατροφοφαρμακευτικού» σκευάσματος στον αγώνα ενάντια στην πολλαπλή σκλήρυνση. Τέλος, έχουμε σημαντικές συνεισφορές από τις δύο σημαντικότερες φαρμακοβιομηχανίες της Κύπρου. Ο Δρ Χριστάκης Σεργίδης από τη Medochemie γράφει για τα γενόσημα φάρμακα και ο Ανδρέας Βασιλείου από τη Remedica συζητά την ασφάλεια των φαρμάκων και την φαρμακοεπαγρύπνηση.

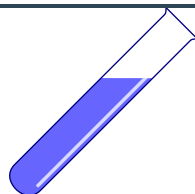
Η συμμετοχή χημικών, φαρμακοποιών και γιατρών στην ομάδα των συγγραφέων αυτού του τεύχους μας επιτρέπει να ελπίζουμε ότι έχουμε επιτύχει μια σφαιρική κάλυψη του στόχου μας. Η φαρμακευτική χημεία είναι μια ευρύτατη διεπιστημονική περιοχή, όπου επιστήμονες από πολλά πεδία της επιστήμης και της τεχνολογίας πρέπει να συνεργαστούν για να συντελεστεί πραγματική πρόοδος.

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ

Ιδιοκτήτης Διοικητικό Συμβούλιο ΠΕΕΧ

Επιμέλεια έκδοσης Αναστάσιος Κεραμιδής

Εκδότης Επαμεινώνδας Λεοντίδης



Για την αναδημοσίευση οποιαδήποτε κειμένου ή γραφικών του περιοδικού απαιτείται άδεια από το Διοικητικό Συμβούλιο της ΠΕΕΧ

Το παρόν τεύχος ολοκληρώνεται με νέα και ανακοινώσεις της ΠΕΕΧ. Αν και το μεγάλο αφιέρωμα στα φάρμακα χωρίς αμφιβολία «κλέβει την παράσταση», πρέπει να κάνουμε ιδιαίτερη μνεία για τη συμμετοχή της ΠΕΕΧ στην πρόσφατη Γενική Συνέλευση της EuCheMS (European Association for the Chemical and Molecular Sciences) στη Βουδαπέστη. Η πολύ πρόσφατη συμμετοχή μας στο συνέδριο χημικής ορολογίας και ονοματολογίας, που οργανώθηκε τον περασμένο μήνα από την Ένωση Ελλήνων Χημικών στην Αθήνα, θα συζητηθεί αναλυτικά στο επόμενο ενημερωτικό μας δελτίο. Υπάρχει επίσης και η επιστολή που αποστείλαμε πρόσφατα, από κοινού με τον Σύνδεσμο Χημικών Καθηγητών της ΟΕΛΜΕΚ (ΣΥΧΗΚΑ), στον πρόσφατα απεθόνοντα Υπουργό Παιδείας, όπου θίγουμε τα τεράστια διαχρονικά προβλήματα της χημικής εκπαίδευσης στην Κύπρο.

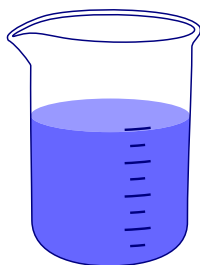
Ακολουθούν οι ανακοινώσεις από τα νέα Τμήματα της ΠΕΕΧ που δείχνουν ότι υπάρχει η δυνατότητα ανάπτυξης μιας νέας δυναμικής γύρω από την ΠΕΕΧ για το καλό της Επιστήμης της Χημείας. Κλείνοντας θα ήθελα να παρακαλέσω όλα τα μέλη μας να είναι παρόντα στη φετινή Γενική Συνέλευση που θα γίνει την ερχόμενη Πέμπτη, 20 Μαρτίου. Η πρόσκληση για τη Γενική Συνέλευση υπάρχει στην νέα μας ιστοσελίδα (www.chemistry.org.cy) και επαναλαμβάνεται στο τέλος του παρόντος δελτίου.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς

Εκ μέρους της ΠΕΕΧ και της συντακτικής ομάδας

Ο Πρόεδρος

Καθ. Επαμεινώνδας Λεοντίδης



**Εκδοτική
Ομάδα**

Επαμεινώνδας
Λεοντίδης



Αναστάσιος
Κεραμιδής



Κυριακή
Ιωάννου

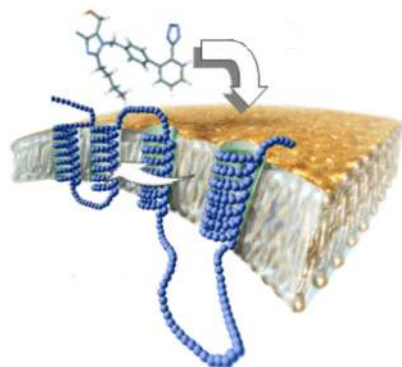


Θεοδώρα
Κρασιά

Υγεία και ευεξία βέλτιον παντός χρυσίου και σώμα εύρωστον ή ολβός αμέτρητος

Σοφία. Σειράχ 34,14

Η ψυχική και σωματική υγεία είναι ανώτερη από το χρυσάφι ή τον αμέτρητο πλούτο.



Μοριακή βάση δράσης αντιυπερλιπιδωτικών μορίων

Το φάρμακο είναι ένα ενεργητικό προϊόν που παρασκευάζεται με στόχο τη θεραπεία των διάφορων δυσλειτουργιών του ανθρώπινου οργανισμού που προκαλούν τις ασθένειες. Η παρασκευή του φαρμάκου απαιτεί έντονη και συντονισμένη προσπάθεια πολλών ερευνητικών ειδικοτήτων και μιας βιομηχανικής μονάδας με εξειδικευμένο προσωπικό. Στο εισαγωγικό αυτό άρθρο επεξηγούνται οι τρόποι προσέγγισης στην ελάττωση της μακρόχρονης και μεγάλου κόστους πορείας προς την ανακάλυψή του. Αναφέρονται παραδείγματα ανακάλυψης φαρμάκων τον ορθολογικό αλλά και τον εμπειρικό τρόπο προσέγγισης. Περιγράφονται οι τρόποι χορήγησης και μεταφοράς φαρμάκων, τα κέντρα βιολογικής δράσης τους καθώς και οι δυσκολίες προσέγγισής τους σ' αυτά. Με τον τρόπο αυτό κατανοούνται τα πολύπλοκα προβλήματα που θα πρέπει να αντιμετωπιστούν στην παρασκευή καινοτόμων φαρμακευτικών προϊόντων.

Φάρμακον: Ο ευεργέτης του ασθενούς

Θωμάς Μαυρομούστακος, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 15771 Αθήνα
E.Mail: tmavrom@chem.uoa.gr, Φεβρουάριος 2014

Πρώτος ο Δημόκριτος μίλησε για τα μικρότερα άτμητα σωματίδια που απαρτίζουν τον υλικό κόσμο τα οποία ονόμασε άτομα. Σήμερα, τα πειραματικά δεδομένα αποδεικνύουν την ύπαρξη του ατόμου το οποίο αποτελείται από ένα πυρήνα θετικά φορτισμένο και τα ηλεκτρόνια τα οποία το περιβάλλουν. Τα άτομα ενωμένα με καθορισμένες αναλογίες δημιουργούν τα μόρια και τις χημικές ενώσεις.

Οι ενώσεις που περιέχουν το άτομο του άνθρακα καλούνται οργανικές γιατί ευρίσκονται σε έμβια συστήματα. Άλλα άτομα που περιέχουν οι οργανικές ενώσεις είναι κύρια το άζωτο (N), οξυγόνο (O) και ο φώσφορος (P). Ο άνθρακας, συγκριτικά με άλλα χημικά στοιχεία, έχει μικρότερη αφθονία στη φύση. Παρόλ' αυτά, κατορθώνει να σχηματίζει την πολυπληθέστερη ποικιλία οργανικών ενώσεων. Κι αυτό γιατί όλοι οι οργανισμοί από τους απλούστερους μέχρι τους πολυπλοκότερους χρησιμοποιούν τον άνθρακα στο βιοχημικό τους εργαστήριο. Οι προκαρυωτικοί οργανισμοί (βακτήρια) καθώς και οι ευκαρυωτικοί οργανισμοί (μύκητες, πρωτόζωα, φυτά και ζώα), είτε διαβιούν σε χερσαίο είτε σε υδάτινο οικοσύστημα, δεν μπορούν να ζήσουν χωρίς τον άνθρακα. Τα μικρά και μεγάλα μόρια που περιέχουν αλυσίδες άνθρακα και είναι σημαντικά στις βιολογικές λειτουργίες ονομάζονται βιομόρια. Τέτοια είναι τα λίπη, τα σάκχαρα, οι πρωτεΐνες και τα νουκλεϊνικά οξέα. Τα βιομόρια που συμμετέχουν στη διαίωση των έμβιων όντων καθώς και οι αντιδράσεις που διεξάγονται για τη διατήρηση και εξέλιξή τους, χρησιμοποιούν το χημικό αυτό στοιχείο.

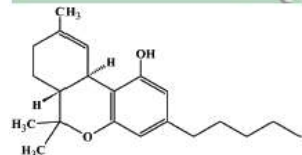
επιτευχθεί με ειδική διαίτα η οποία συνήθως ξεφεύγει τις διατροφικές του συνθήκες ή με χρήση φαρμακευτικής αγωγής η οποία γίνεται με τη βοήθεια ιατρού ώστε ο οργανισμός να επανέλθει στην φυσιολογική του κατάσταση.

Τι είναι το φάρμακο και ποιοι εμπλέκονται στη δημιουργία του; Είναι δύο καίρια ερωτήματα τα οποία θα μας απασχολήσουν στο άρθρο αυτό. Μια γενική θεώρηση της λέξης φάρμακο παραπέμπει σε κάθε ουσία που έχει θεραπευτικές ιδιότητες. Η κάνναβη για παράδειγμα, η οποία χρησιμοποιείται από το 2727 π.Χ. ως θεραπευτικό μέσο για τη δυσπεψία ενώ αργότερα χρησιμοποιήθηκε και ως αναλγητικό είναι μία από τις πολλές ουσίες στις οποίες θα μπορούσε να αποδοθεί ο χαρακτηρισμός του φαρμάκου(Εικ. 1).

Μαζί με αυτήν, πολλές -φυσικής προέλευσης- ουσίες έκαναν αισθητή την παρουσία τους ως θεραπευτικές ενώσεις σε όλες τις περιόδους της ιστορίας. Βότανα και σπάνια φυτά, καρποί και φύλλα ήταν ικανά με απλή επεξεργασία να απαλύνουν τον πόνο σε διάφορες ασθένειες και σπανιότερα να θεραπεύσουν.

Με την πρόοδο της τεχνολογίας και την ανάπτυξη της βιομηχανίας, έγινε εφικτή η απομόνωση των συστατικών που ήταν ικανά να προκαλέσουν αναλγησία ή και να θεραπεύσουν. Ταυτόχρονα κατανοήθηκε και η εμπορική αξιοποίηση φαρμακευτικών σκευασμάτων με αποτέλεσμα τη δημιουργία των πρώτων φαρμακοβιομηχανιών.

Περίπου 5000 χρόνια αργότερα από την πρώτη χρήση της κάνναβης, οι επιστήμονες είναι σε θέση να ορίσουν ακριβέστερα το φάρμακο, ως την ουσία η οποία επεμβαίνει στις βιολογικές δυσλειτουργίες του οργανισμού για να τις επαναφέρει στη φυσιολογική του κατάσταση (ή τροποποιεί τις φυσιολογικές λειτουργίες). Η ουσία αυτή μπορεί να προέρχεται είτε από απομόνωσή της από φυσικά προϊόντα είτε και



Εικόνα 1. (πάνω) Η λέξη κάνναβη γραμμένη σε διάφορες γλώσσες. Η φωτογραφία έχει ληφθεί από το μουσείο μαριχουάνας που βρίσκεται στο Άμστερνταμ της Ολλανδίας. (κάτω) Το κύριο συστατικό της μαριχουάνας Δ9-тетραυδροκανναβινόλη.

από σύνθεσή της εξολοκλήρου σε χημικά εργαστήρια ή ακόμη να είναι ένα ημισυνθετικό προϊόν (τροποποιημένο φυσικό προϊόν).

Είναι φανερό ότι η επέμβαση του ανθρώπου στις βιολογικές λειτουργίες προϋποθέτει την κατανόησή τους. Είναι αδύνατο ένας μηχανικός να προβεί σε επισκευή μιας μηχανής αν πρώτα δεν εντοπίσει τη βλάβη της. Το ξεκίνημα μιας νόσου μπορεί να εντοπίζεται στην υπερπαραγωγή ή υποπαραγωγή μιας ουσίας μέσα στο κύτταρο. Το φάρμακο αφού κατευθυνθεί εκεί όπου υπάρχει βλάβη βοηθά στην επιδιόρθωσή της.

Ανακάλυψη φαρμάκου: Η ανακάλυψη ενός φαρμάκου μπορεί να γίνει με σχεδιασμό και σύνθεση (συστηματικός ή ορθολογικός τρόπος) ή μη συστηματικό (εμπειρικό) τρόπο. Ας αναφέρουμε το παράδειγμα της ασπιρίνης η οποία προήλθε από το φυτικό βασιλείο και ας δούμε ακριβώς πως το φάρμακο αυτό αναπτύχθηκε μέσα από ένα εμπειρικό τρόπο ανακάλυψης.

Η ασπιρίνη είναι ένα από τα πιο πετυχημένα φάρμακα που έχουν συντεθεί. Η δράση της είναι κυρίως αναλγητική, δηλαδή ανακουφίζει από τον πόνο. Ο πατέρας της Ιατρικής Ιπποκράτης, κατανόησε τη σημασία του αφεψήματος (εκχυλίσματος) φύλλων ιτιάς και τη συνιστούσε κυρίως για τους πόνους της γέννας.

Τον 19ο αιώνα, ο Ιταλός χημικός Rafaele Piugia συνέθεσε στη Σορβόνη το σαλικυλικό οξύ, μετά από υδρόλυση και οξειδωση της ουσίας σαλικίνης (salicin) η οποία είχε απομονωθεί από την ιτιά (Εικ. 2). Το 1897 οι χημικοί Hofmann και Dreser, οι οποίοι εργάζονταν στην εταιρία Bayer της Γερμανίας, συνέθεσαν την ασπιρίνη, η οποία ήταν επίσης αναλγητικό φάρμακο που παρουσίαζε λιγότερες παρενέργειες (Εικ. 2). Βρέθηκε ότι η ένωση αυτή μπορούσε να

απομονωθεί και από φυλλοβόλους θάμνους που ανήκαν στο είδος σπιρέα η πετέα (Spirea ulmaria). Εδώ εντοπίζεται και η ρίζα του ονόματος της ασπιρίνης (α-σπιρέα). Το αρκτικό α- προέρχεται από το ακετύλιο που περιέχει η ασπιρίνη (ακετυλοσαλικυλικό οξύ-ASA).

Το 1899 άρχισαν οι πωλήσεις της ασπιρίνης από την εταιρία Bayer. Το 1915 κατασκευάστηκαν για πρώτη φορά τα «δισκία» ασπιρίνης, που περιείχαν περίπου 300 mg δραστικό συστατικό και άλλες μη δραστικές βιολογικές ουσίες, οι οποίες διευκολύνουν τη διάθεση του φαρμάκου υπό μορφή δισκίου, τα λεγόμενα έκδοχα. Παράδειγμα ενός εκδόχου είναι το όξινο ανθρακικό νάτριο, με το οποίο αντιδρά η ασπιρίνη, επειδή περιέχει στο μόριό της μια καρβοξυλομάδα. Έτσι σχηματίζεται το αντίστοιχο καρβοξυλικό άλας, το οποίο είναι διαλυτό στο νερό και η αναλγητική δράση του είναι ταχύτερη (Εικ. 3).

Η ιστορία της ανακάλυψης της ασπιρίνης θεωρείται από τις πιο επιτυχημένες στην Ιατρική. Η φύση κρύβει βότανα και θεραπευτικές ουσίες, που ο συνेतός άνθρωπος δεν πρέπει να τα αποστρέφεται (Σοφία Σειράχ 34,4). Αποδεικνύεται επίσης, ότι ο άνθρωπος έχει ενεργή συμμετοχή στην καταπράνση του πόνου, επεμβαίνοντας στα βιοδραστικά συστατικά της φύσης για να επιτύχει βελτιωμένη δράση.

Πορεία φαρμάκου στο όργανο στόχο: Το φάρμακο χορηγείται εντερικά (από το πεπτικό σύστημα) ή παρεντερικά. Ο επιλεγόμενος τρόπος χορήγησης του εξαρτάται από τις φυσικοχημικές του ιδιότητες, από το καθορισμένο θεραπευτικό στόχο καθώς και από την κατάσταση του ασθενούς (π.χ. ασθενείς σε κωματώδη κατάσταση, βρέφη).



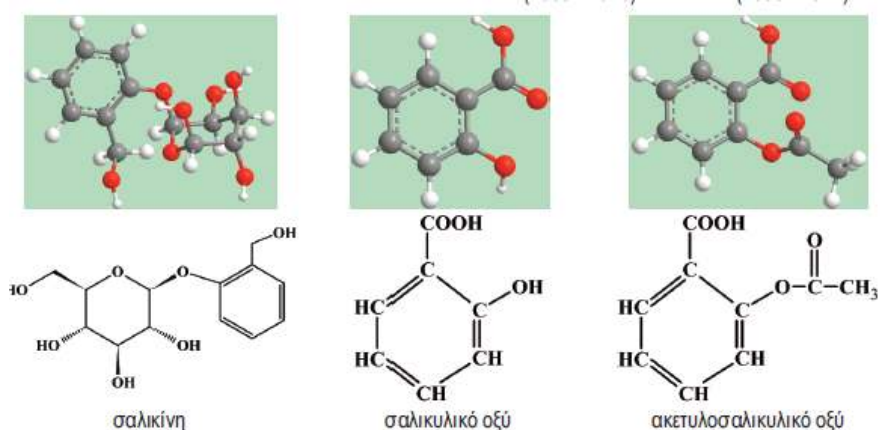
Ιπποκράτης (460-περ. 375-351 π.Χ.)



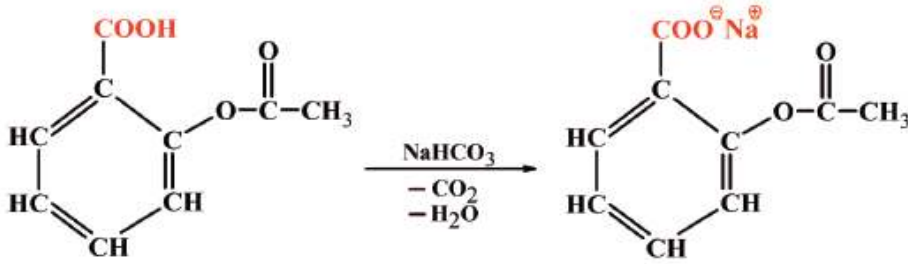
Felix Hoffman
(1868 - 1946)



Heinrich Dreser
(1860 - 1924)



Εικόνα 2. Η χημική δομή (άνω: τριδιάστατη, κάτω:διδιάστατη) της σαλικίνης, του σαλικυλικού οξέος και του ακετυλοσαλικυλικού οξέος, όπου τα άτομα παριστάνονται με σφαίρες (balls) και οι δεσμοί με ράβδους (sticks)



Εικόνα 3. Αντίδραση της ασπιρίνης με όξινο ανθρακικό νάτριο (NaHCO₃), ένα έκδοχο του δισκίου.

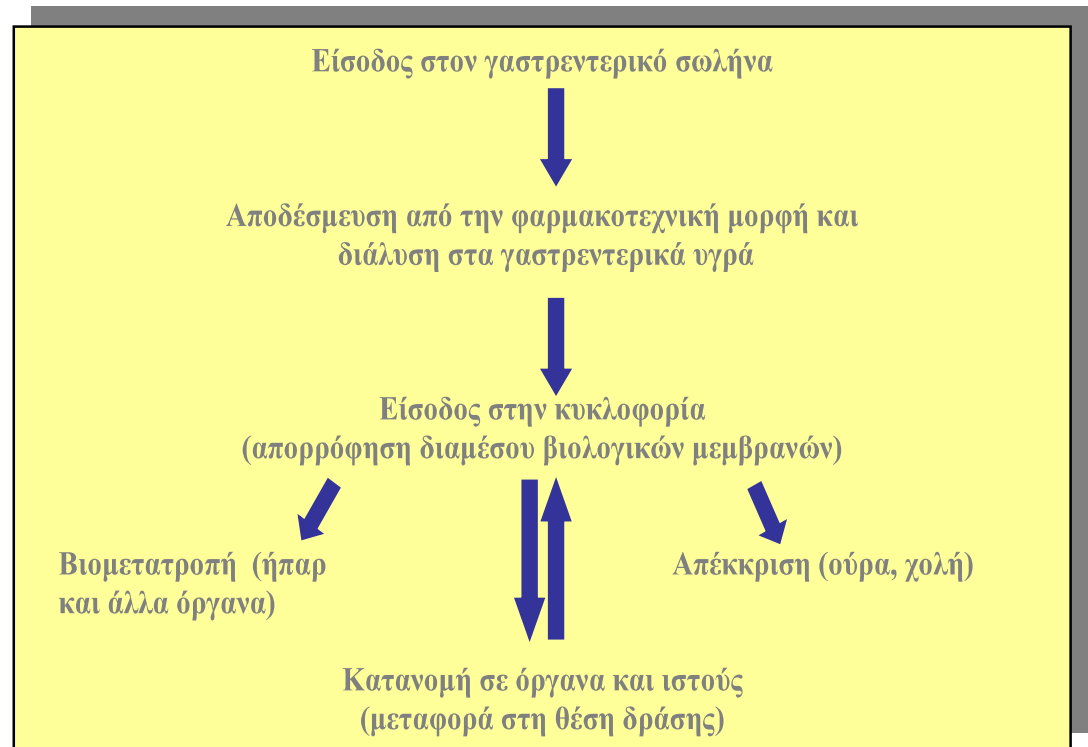
Ο εντερικός τρόπος χορήγησης μπορεί να γίνει από το στόμα, υπογλώσσια ή από το ορθό. Παρεντερικά γίνεται με χρήση ενδοφλέβιας, ενδομυϊκής ή υποδόριας ένεσης. Άλλοι τρόποι είναι δια εισπνοής όταν το φαρμακευτικό σκεύασμα είναι σε αέρια κατάσταση, ενδορινικά, ενδορραχιαία, ενδοκοιλιακά (στις κοιλίες του εγκεφάλου), τοπικά και διαδερμικά συνήθως με έμπλαστρο διαδερμικής απορρόφησης

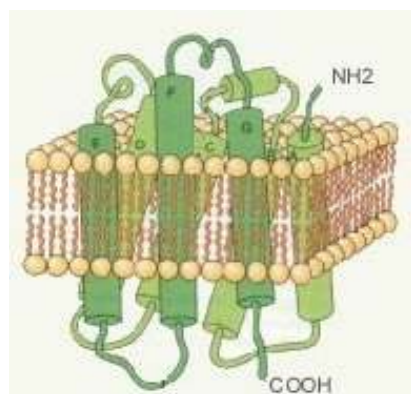
Ο συνηθέστερος τρόπος χορήγησης ενός φαρμάκου γίνεται από το στόμα. Σ' αυτόν το φάρμακο ακολουθεί την πιο πολύπλοκη οδό μέχρι να φθάσει στους ιστούς. Μερικά φάρμακα απορροφούνται στο στομάχι, και τα περισσότερα στο δωδεκαδάκτυλο όπου βρίσκεται η κύρια πύλη εισόδου στη συστηματική κυκλοφορία. Τα φάρμακα που χορηγούνται απορροφούνται συνήθως με παθητική διάχυση σε μη ιοντισμένη μορφή δια

μέσου μεμβρανών. Επομένως το φάρμακο πριν μπει στη συστηματική κυκλοφορία-το αίμα- θα αλληλεπιδράσει με τις μεμβράνες των κυττάρων. Οι φυσικοχημικές παράμετροι της δομής του, του περιβάλλοντος του πριν εισέλθει στη μεμβράνη και μέσα στη μεμβράνη είναι αυτές που θα καθορίσουν σε τελική ανάλυση τη γενική του δράση.

Περίληπτικά η πορεία ενός φαρμάκου χορηγούμενου από το στόμα δίνεται παρακάτω:

Οι παραπάνω παράγοντες που έχουν αναφερθεί θα καθορίσουν λοιπόν τη φαρμακευτική του ικανότητα. Για παράδειγμα η εξελικτική του πορεία μπορεί να καθορισθεί ανάλογα από τη μορφή που θα εισέλθει στον οργανισμό (κρύσταλλος ή άλας). Η μια ή άλλη μορφή μπορεί να το βοηθάει να συμπλοκοποιείται στη γαστρεντερική οδό με μόρια της και έτσι να μη





Εικόνα 5. Ο υποδοχέας της βακτηριοροδογίνης, μέσα σε λιποειδείς διπλοστιβάδες. Παρατηρείται ότι τα διαμεμβρανικά τμήματα του υποδοχέα συνδέονται μεταξύ τους με βρόχους.

μπορεί να εισέλθει εύκολα στις βιολογικές μεμβράνες.

Ένα φάρμακο μπορεί να είναι σε ισορροπία με την ιοντισμένη και μη ιοντισμένη του μορφή. Αυτή που θα εισέλθει στη βιολογική μεμβράνη είναι η μη ιοντισμένη του μορφή. Η απορρόφηση μπορεί να εξαρτάται και από τη μορφή με την οποία χορηγείται ένα φάρμακο. Μια κανονική ασπιρίνη είναι ένας εστέρας. Αυτός υδρολύεται εύκολα στον οργανισμό, ακόμη και από την υγρασία, οπότε η ασπιρίνη διασπάται εύκολα προς το αντίστοιχο παράγωγο της σαλικυλικό οξύ και το οξικό οξύ (ξίδι). Για να αποφευχθεί αυτό το μειονέκτημα της ασπιρίνης χορηγείται σε ρυθμιστικό μίγμα. Αυτό διατηρεί το pH (πε-χα) σταθερό. Το pH σχετίζεται με τη συγκέντρωση οξωνίων σε ένα υδατικό διάλυμα και εκφράζει την οξύτητα ενός υδατικού διαλύματος.

Βιολογικές μεμβράνες: Οι μεμβράνες αποτελούνται από λιποειδείς διπλοστιβάδες στις οποίες υπάρχουν ενσωματωμένες πρωτεΐνες και χοληστερίνη. Τα φωσφολιπίδια που την απαρτίζουν καθώς και η χοληστερίνη είναι μόρια αμφίφιλα, δηλαδή αποτελούνται από λιπόφιλα και υδρόφιλα τμήματα. Λιπόφιλο τμήμα ενός μορίου είναι αυτό που διαλύεται στο λίπος (έλαιον). Το υδρόφιλο τμήμα είναι αυτό το οποίο διαλύεται στο νερό. Για παράδειγμα ένα φωσφολιπίδιο αποτελείται από την πολική κεφαλή, το υδρόφιλο τμήμα του και τις ακυλικές αλυσίδες οι οποίες αποτελούν το υδρόφοβο τμήμα του. Η εισδοχή ενός φαρμακευτικού μορίου στις βιολογικές μεμβράνες μπορεί να εξαρτάται από τη λιποφιλικότητα του. Το πάχος των βιολογικών μεμβρανών είναι περίπου 5nm. Σε μια τέτοια μεμβράνη ένα φαρμακευτικό μόριο μπορεί να εξασκήσει τη δράση του στα λιπίδια, τις πρωτεΐνες ή ακόμη στους υποδοχείς που υπάρχουν μέσα σε αυτές. Τέλος η δράση του μπορεί να οφείλεται σε επέμβαση στα διάφορα ενζυμικά συστήματα των κυττάρων ή το γενετικό του υλικό.

Υποδοχείς: Ένας υποδοχέας είναι κατά κανόνα μια πρωτεΐνη. Αποτελείται από χιλιάδες αμινοξέα κατάλληλα δομημένα με τριδιάστατη διάταξη ώστε να μπορούν να δημιουργούνται διάφορες κοιλότητες (Εικ. 5).

Μια τέτοια κοιλότητα αποτελεί θέση πρόσδεσης για κατάλληλα διαμορφωμένα μόρια τα οποία συνθέτει ο οργανισμός. Για να γίνει καλύτερα κατανοητό ας δούμε τι γίνεται με τον παράγοντα επικινδυνότητας (risk factor) την υπέρταση. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη δημιουργία της υπέρτασης είναι πολλοί και περίπλοκοι, ωστόσο ένας από αυτούς είναι υπεύθυνος για την

σύνθεση της Αγγειοτασίνης II, μιας ουσίας (πεπτίδιο), η οποία κατόπιν προσδένεται σε ειδικούς διαμεμβρανικούς υποδοχείς που ονομάζονται AT1. Κατά την πρόσδεσή της, ενεργοποιεί τους υποδοχείς με αποτέλεσμα την πρόκληση της υπέρτασης.

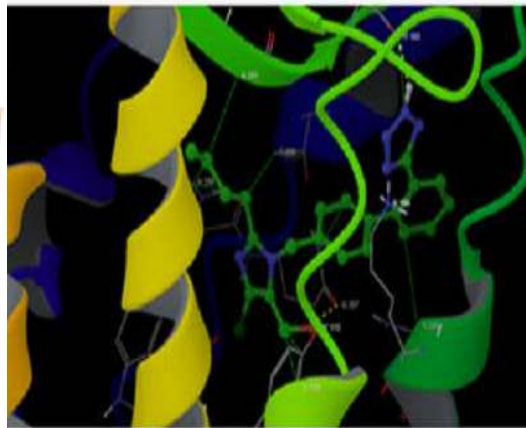
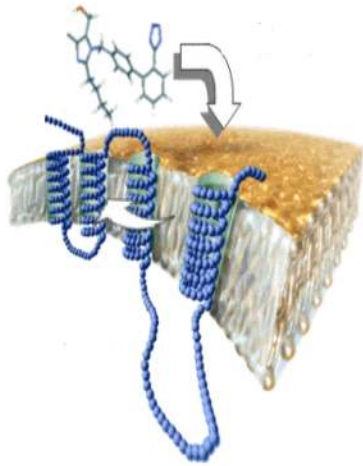
Στερεοεξειδίκευση φαρμάκου: Είδαμε προηγουμένως ότι οι υποδοχείς σχηματίζουν κοιλότητες στην επιφάνειά τους. Σε μια απ' αυτές πρέπει να εισχωρήσει ένα φαρμακευτικό μόριο για να δράσει. Για να επιτευχθεί αυτό το φάρμακο πρέπει να έχει καθορισμένη τριδιάστατη δομή. Το δημιουργούμενο σύμπλεγμα θα καθορίσει την εξάσκηση της βιολογικής του δράσης. Η κοιλότητα πρέπει να είναι κατάλληλη ώστε να φιλοξενεί το φαρμακευτικό μόριο. Οι στερεοδιατάξεις πρέπει να προσαρμόζονται κατάλληλα για να δώσουν το μήνυμα ώστε να επιτευχθεί το επιθυμητό βιολογικό αποτέλεσμα. Δύο μόρια τα οποία έχουν σχέση ειδώλου – αντικειμένου ως προς ένα επίπεδο κάτοπτρο μπορεί να έχουν διαφορετική δράση γιατί απλούστατα το ένα από αυτά δεν προσαρμόζεται κατάλληλα στον υποδοχέα. Για παράδειγμα, από τα δύο εναντιομερή της ιβουπροφένης (ibuprofen) η οποία εξασκεί αναλγητική-αντιφλεγμονώδη δράση μόνο το ένα ευθύνεται για την εξάσκηση της φαρμακευτικής ιδιότητας. Η εικόνα 6 εξηγεί την εξειδίκευση των φαρμακευτικών μορίων.

Γενικά η στερεοχημική απαίτηση για τη δράση ενός φαρμάκου μπορεί να εντοπίζεται όχι μόνο μέσα στις μεμβράνες αλλά γενικά σε όλη του τη διαδρομή για τη βιολογική απόκριση (π.χ. στο βιολογικό του μεταβολισμό, σε τι δηλαδή μετατρέπεται στον οργανισμό). Γι' αυτό πολλές φορές το φάρμακο χορηγείται ως προ-φάρμακο δηλαδή σε μορφή η οποία όταν μεταβολισθεί από τα ένζυμα του οργανισμού να δίνει την κατάλληλη δραστική ουσία.

Ένα μόριο μπορεί να αδρανοποιηθεί όχι μόνο μεταβολικά αλλά και κατά την αλληλεπίδρασή του με διάφορα μακρομόρια του οργανισμού. Σε τέτοιες περιπτώσεις μπορεί να χορηγηθεί συνεργιστικά με ένα άλλο ώστε να εμποδίζεται η αγκίστρωση του στη λανθασμένη κοιλότητα.

Φάρμακο και όργανο στόχος: Κάθε φάρμακο θα πρέπει να εξασκεί τη δράση του σε ορισμένο στόχο. Αυτό προϋποθέτει ακόμη περισσότερη εξειδίκευση γι' αυτό και αντίστοιχα γνώση του καθορισμένου συστήματος.

Η γνώση της στερεοδιάταξης ενός μορίου καθώς και των στερεοδιατακτικών απαιτήσεων του υποδοχέα και γενικά της λειτουργίας του

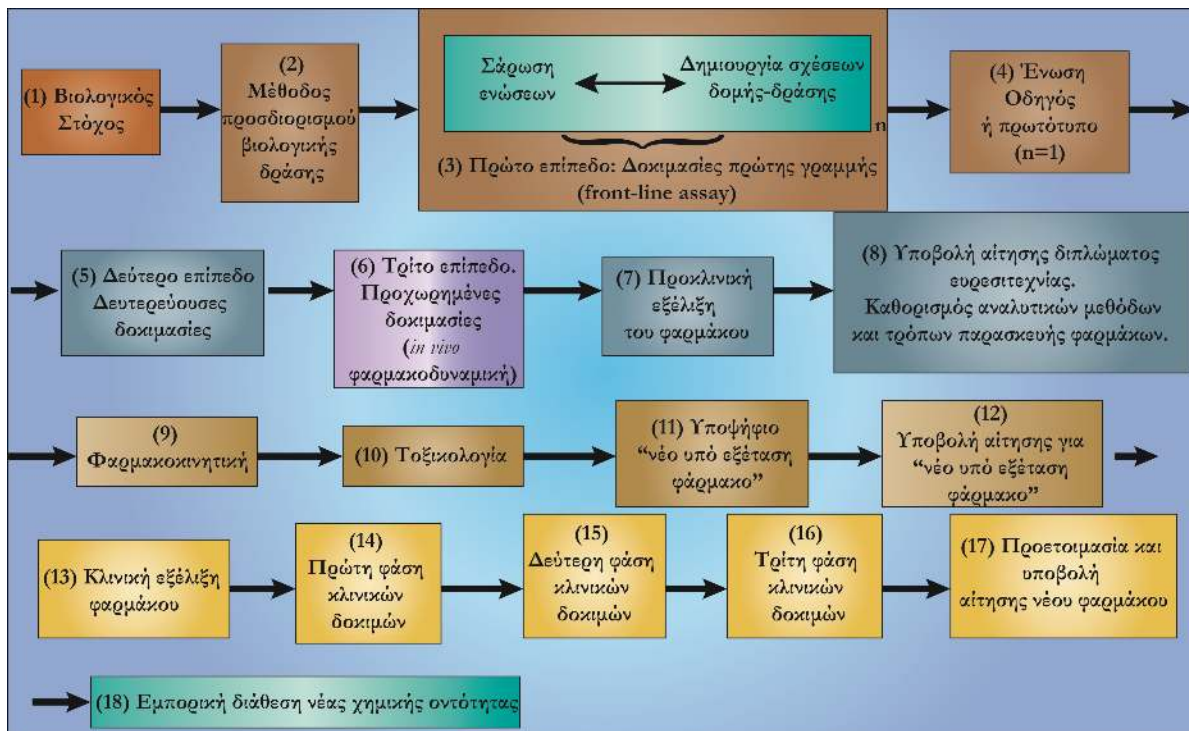


Εικόνα 6. (αριστερά) Υποδεικνύονται τα δύο βήματα τα οποία θα πρέπει να ακολουθήσουν οι ΑΤ1 ανταγωνιστές ώστε να προσδεθούν στο ενεργό κέντρο του υποδοχέα. Το πρώτο βήμα περιλαμβάνει την εισχώρηση τους στις λιπιδικές διπλοστιβάδες. Εκεί διαχέονται πλευρικά προς το ενεργό κέντρο όπου μέσω αμφοτερικών αλληλεπιδράσεων ενεργοποιούν τον υποδοχέα και τελικά αναστέλλουν τη δράση της αγγειοδιασταλτικής ορμόνης αγγειοτασίνης II. (δεξιά) Η λοσαρτάνη εντός της κοιλότητας του ΑΤ1 υποδοχέα.

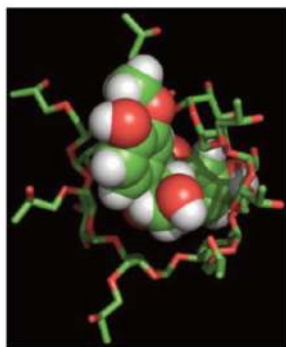
βιολογικού συστήματος με το οποίο δρα είναι απαραίτητη για το σχεδιασμό ενός κατάλληλου φαρμάκου. Ας δούμε ένα παράδειγμα όπου η γνώση ενός συστήματος οδήγησε στο αντιυπερτασικό φάρμακο λοσαρτάνη.

Σχεδιασμός και σύνθεση του αντιυπερτασικού φαρμάκου λοσαρτάνη: Η υπέρταση είναι ένας παράγοντας επικινδυνότητας, μάλιστα της εποχής μας, που όταν δε διαγνωσθεί έγκαιρα ώστε να αντιμετωπισθεί θεραπευτικά μπορεί να έχει μια σειρά από συνέπειες ιδιαίτερα σοβαρές (π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο) που είναι δυνατόν να οδηγήσουν ακόμα και στον θάνατο. Η ανάπτυξη της ασθένειας ευνοείται από τον αγχώδη τρόπο ζωής του σύγχρονου ανθρώπου και τη διαιτητική του αγωγή. Το σύστημα της Ρενίνης-Αγγειοτασίνης είναι καθοριστικό για τη ρύθμιση της πίεσης του αίματος και την ηλεκτρολυτική ομοιόσταση. Η ύπαρξη του

συστήματος αυτού έχει εντοπιστεί σε διάφορους ιστούς και όργανα όπως η καρδιά, ο εγκέφαλος, οι νεφροί και τα τοιχώματα των αγγείων. Η Αγγειοτασίνη II είναι μία πεπτιδορμόνη που παίζει κεντρικό ρόλο στο σύστημα Ρενίνης-Αγγειοτασίνης και εμπλέκεται στην πρόκληση της υπέρτασης. Είναι γνωστό ότι δρα σε διαμεμβρανικό υποδοχέα όπου οφείλεται η μη επιθυμητή της βιολογική δράση. Παρεμπόδιση λοιπόν της δράσης της με κάποιο συνθετικό βιολογικά ενεργό μόριο θα είναι ευεργετική για τη θεραπεία της υπέρτασης. Μετά από κατανόηση της τρισδιάστατης δομής της και τη σύνθεση πληθώρας πεπτιδικών και μη αναλόγων οι προσπάθειες των επιστημόνων επιβραβεύθηκαν με τη σύνθεση της λοσαρτάνης. Στην αγορά κυκλοφορούν τώρα παράγωγα του μορίου αυτού τα οποία έχουν εφάμιλλη βιολογική δράση (Εικ. 6).



Εικόνα 7. Η Εικόνα έχει ληφθεί από την ερευνητική εργασία διπλώματος ειδικεύσης του Tahsin Kellici (Ιούνιος 2013) και περιλαμβάνει λεπτομερώς όλα τα στάδια που απαιτούνται από την έναρξη της προσπάθειας στόχευσης σε συγκεκριμένο στόχο μέχρι την προετοιμασία και υποβολή αίτησης για έγκριση νέου φαρμάκου.



Εικόνα 8. Αριστερά παριστάνεται το μόριο της σιλυπίνης Α (silybin A), ένα φαρμακευτικό μόριο ωφέλιμο για τις βλάβες του συκωτιού, εγκλωβισμένο στην 2-υδροξυπροπυλο-β-κυκλοδεξτρίνη. Το σχήμα φιλοτεχνήθηκε από τον μεταπτυχιακό φοιτητή Tahsin Kellici. Δεξιά εικονίζεται το φυτό *Silybum Marianum*.

Από το σχεδιασμό μέχρι την παραγωγή του φαρμάκου: Στην Εικόνα 7 περιγράφονται όλα τα στάδια που απαιτούνται από την έναρξη της προσπάθειας στόχευσης σε συγκεκριμένο στόχο μέχρι την προετοιμασία και υποβολή αίτησης για έγκριση νέου φάρμακου. Η επιτυχής πορεία ενός προϊόντος από το πρώτο ως το τελευταίο στάδιο απαιτεί 15 χρόνια και συνολικό κόστος 500 εκατομμυρίων \$. Αν και το μεγαλύτερο χρονικό διάστημα και χρηματικό ποσό που απαιτούνται είναι στα τελευταία στάδια, η εύρεση μιας ένωσης με επιθυμητά χαρακτηριστικά (στάδιο 7), απαιτεί 4 χρόνια. Αν ένα φάρμακο αποτυγχάνει στα τελευταία στάδια, η διαδικασία επιστρέφει στο στάδιο 3 για την εύρεση νέας δομής.

Από τα παραπάνω κατανοείται ότι η πιο αποτελεσματική διαδικασία ανακάλυψης ασφαλών καινοτόμων φαρμάκων αποτελεί σήμερα μια ερευνητική πρόκληση. Ο έντονος ανταγωνισμός που υπάρχει στις βιομηχανίες παραγωγής φαρμάκων για «οικονομικό φάρμακο» απαιτεί νέες προσεγγίσεις που να βελτιώνουν τα αρχικά στάδια στην πορεία ανακάλυψης.

Τοξικότητα του φαρμάκου: Το φάρμακο μπορεί να μετατραπεί σε δηλητήριο για τον οργανισμό εάν δεν έχει ληφθεί σε κατάλληλη δόση και κατόπιν συνταγής του ιατρού. Αυτό μπορεί να έχει διάφορες παρενέργειες γιατί στην πορεία του προς τον στόχο μπορεί να υποστεί διάφορες μεταβολικές τροποποιήσεις οι οποίες να δημιουργούν τοξικότητά ή να δημιουργεί προβλήματα γιατί δεν έχει εξειδικευμένη στόχευση. Ένα φάρμακο πρέπει να περιέχει τα κατάλληλα στερεοηλεκτρονιακά χαρακτηριστικά, υδρόφιλα και υδρόφοβα δομικά τμήματα ώστε να δράσει κατά βέλτιστο τρόπο. Επομένως προβλήματα μπορεί να δημιουργηθούν από τη χορήγηση του φαρμάκου λόγω της μη κατάλληλης λιποφιλικότητάς του. Χρειάζεται τότε να βοηθηθεί από ένα μεταφορικό μέσο το οποίο να το προστατεύσει

στην πορεία του προς την Ιθάκη. Παραδείγματα τέτοιων μεταφορικών μέσων αποτελούν τα λιποσώματα και οι κυκλοδεξτρίνες (Εικ. 8).

Λαιστρυγόνες, Κύκλωπες, Σειρήνες και η Κίρκη εμφολεύουν πάντα να του διακόψουν την πρόσβαση του στο κέντρο δράσης. Τέτοια εμπόδια στην πορεία του για παράδειγμα σε ένα διαμεμβρανικό στόχο μπορεί να είναι το υδρόφιλο περιβάλλον της λιπιδικής διπλοστιβάδας. Εάν το φαρμακευτικό μόριο είναι πολύ υδρόφιλο μπορεί το υδάτινο περιβάλλον να το φιλοξενήσει και να μην το αφήσει να εισχωρήσει στο λιπιδικό τμήμα της μεμβράνης για να βρει τον υποδοχέα στόχο. Εάν το φαρμακευτικό μόριο είναι πολύ λιπόφιλο τα λιπιδικά τμήματα της μεμβράνης και πάλι θα το φιλοξενήσει και δεν θα το αφήσει να διαχυθεί προς τον υποδοχέα. Η χοληστερόλη των λιπιδικών διπλοστιβάδων μπορεί επίσης να το αποβάλει από το λιπιδικό τμήμα της λιπιδικής διπλοστιβάδας. Με τη σύντομη αυτή περιγραφή κατανοείται γιατί η παρασκευή φαρμάκου είναι μια πρόκληση στην ερευνητική κοινότητα αφού εμφανίζονται τόσο πολλά εμπόδια στην πορεία πρόσδεσης στο ενεργό κέντρο και τελικά την προαγωγή της βιολογικής ανταπόκρισης.

Ποιοι συμμετέχουν στη δημιουργία ενός φαρμάκου; Η παρασκευή ενός φαρμάκου απαιτεί συντονισμένη προσπάθεια πολλών ειδικοτήτων όπως φυσικοχημικών, αναλυτικών χημικών, βιολόγων, συνθετικών φαρμακοχημικών, φαρμακολόγων, κλινικών ιατρών, τοξικολόγων κλπ. Επίσης προϋποθέτει μια βιομηχανική μονάδα όπου θα παρασκευασθεί σε μεγάλες ποσότητες.

Γενικά:

(α) Ένα φάρμακο πρέπει να σχεδιασθεί από επιστήμονες γνώστες της Φαρμακευτικής Χημείας με τις στερεοηλεκτρονιακές απαιτήσεις του υποδοχέα ή κάποιου άλλου κέντρου δράσης. Αλλιώς οι ερευνητές ομοιάζουν να σημαδεύουν τυφλά τον στόχο.

(β) Η σύνθεση θα πρέπει να είναι απλή ώστε το φάρμακο να μη κοστίζει.

(γ) Το συντιθέμενο φάρμακο πρέπει να υποστεί δοκιμασίες σε πειράματα σωλήνα, σε πειραματόζωα και σε εθελοντές ασθενείς ή υγιείς ανθρώπους για να αποδειχθεί η δραστηριότητά του και η βιολογική του σταθερότητα και η έλλειψη τοξικότητάς του.

(δ) Μετά την έγκρισή του θα πρέπει ακόμη να ελέγχεται για τις παρενέργειες που τυχόν προκαλεί σε ασθενείς. Εάν η ευεργετική του δράση είναι μικρότερη από τις παρενέργειες που προκαλεί τότε αποσύρεται από την αγορά.

Από τις χιλιάδες μόρια που συντίθενται μόνο ελάχιστα φτάνουν να δοκιμάζονται σε ανθρώπους. Η επιλογή γίνεται από κανόνες τοξικότητας και βιολογικής δράσης που καθορίζονται από διεθνείς οργανισμούς.

Η προσπάθεια του ανθρώπου να ευεργετήσει «τον συνάνθρωπό του» και να καταπραΰνει τον πόνο του είναι έντονη. Ο ερευνητής επιστήμονας πρέπει να κάνει κάθε θεμιτή προσπάθεια για να αποδειχθεί καλός Σαμαρείτης, να «αλείφει με οίνον και έλαιον (φάρμακα)» τις πληγές του συνανθρώπου του

εκμεταλλεζόμενος τη θεοδώρατη ικανότητα του «ανακαλύπτει».

Σχετικά με το Συγγραφέα

Ο συγγραφέας Θ. Μαυρομούστακος γεννήθηκε στο Πραστεϊό-Μόρφου το 1960. Πέρασε τις προπτυχιακές του σπουδές στο Τμήμα Χημείας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών (ΕΚΠΑ) και τις μεταπτυχιακές του στο Τμήμα Φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου του Κοννέκτικατ των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής. Από το 1991-2007 διετέλεσε ερευνητής στο Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών και από το 2012 υπηρετεί ως τακτικός καθηγητής στο Τμήμα Χημείας του ΕΚΠΑ.



Το σημαντικότερο όπλο της ανθρωπότητας για την καταπολέμηση των μικροβίων είναι τα αντιβιοτικά. Από την ανακάλυψη της πενικιλίνης μέχρι σήμερα έχει δημιουργηθεί ένας μεγάλος αριθμός αντιβιοτικών με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης. Όμως, η αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών οδήγησε στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών βακτηρίων σε αρκετά από αυτά και μετέτρεψε την αρχικά θαυματουργό πενικιλίνη σε μη αποτελεσματικό φάρμακο για την αντιμετώπιση ορισμένων λοιμώξεων.

Πολεμώντας τα Μικρόβια

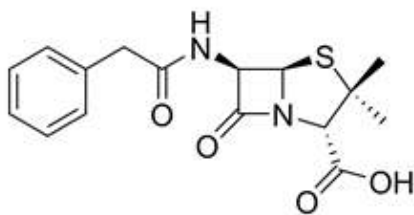
Γεώργιος Λιαπάκης, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης, 71003 Ηράκλειο Κρήτης
E.Mail: liapakis@med.uoc.gr, Μάρτιος 2014

Μέχρι το 1928 που ο Fleming ανακάλυψε την πενικιλίνη (Εικ. 1) οι θάνατοι από λοιμώξεις αποτελούσαν τεράστιο πρόβλημα για την ανθρωπότητα. Τα μικρόβια σκότωναν μετά την εισβολή τους τον ανθρώπινο οργανισμό, είτε ήταν παιδιά που πληγώνονταν στο παιχνίδι τους είτε στρατιώτες που τραυματιζόνταν στη μάχη. Το πρόβλημα ήταν ακόμα μεγαλύτερο σε ασθενείς με μειωμένο το ανοσοποιητικό τους σύστημα, όπως για παράδειγμα σε ηλικιωμένους. Η ανακάλυψη της πενικιλίνης έφερε μια επανάσταση στην Ιατρική και μαζί της τη λύτρωση της ανθρωπότητας από αυτόν τον αόρατο με γυμνό μάτι εχθρό. Η περίοδος της χρυσής εποχής των αντιβιοτικών ξεκίνησε με τη παραγωγή της πενικιλίνης και την κλινική χρήση της το 1941. Όμως, η αλόγιστη χρήση τους ξανάφερε την ανθρωπότητα σε ένα νέο δίλημμα, την αντιμετώπιση μικροβίων ανθεκτικών στα υπάρχοντα αντιβιοτικά.

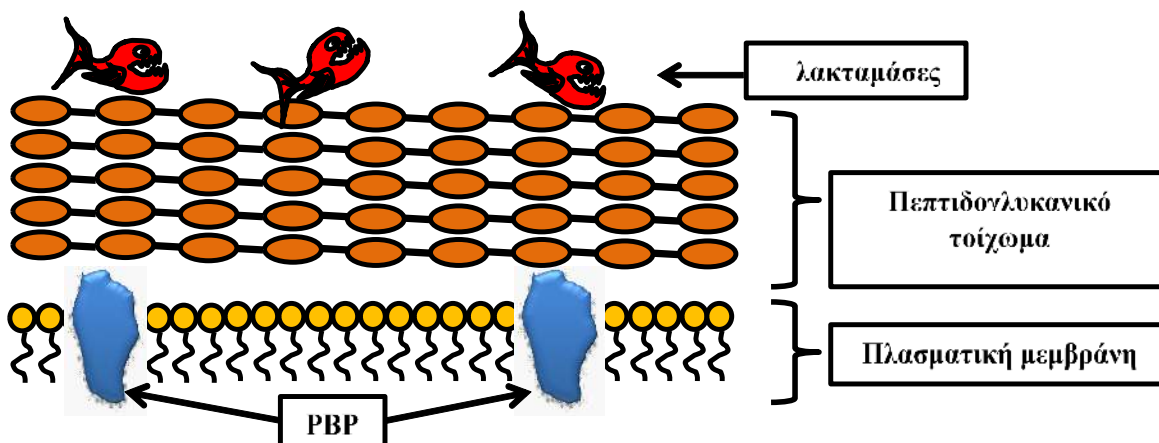
Ιστορική ανασκόπηση: Τα αντιβιοτικά πήραν το όνομά τους από την παρατήρηση που έκαναν πρώτοι οι Pasteur και Joubert το 1877, ότι η ζωή σκοτώνει τη ζωή στον κόσμο των μικροβίων. Το ίδιο δηλαδή που συμβαίνει και στη ζούγκλα, το λιοντάρι κυνηγά και σκοτώνει τα θηράματά του. Συγκεκριμένα, οι Pasteur και Joubert παρατήρησαν ότι αναστάλθηκε η ανάπτυξη του άνθρακα όταν οι καλλιέργειες του μολύνθηκαν με άλλα βακτήρια. Οι ουσίες που παράγονται από τα βακτήρια και είναι υπεύθυνες για τον θάνατο βακτηρίων άλλου είδους ονομάστηκαν αντιβιοτικά. Μια τέτοια ουσία είναι και η πενικιλίνη η οποία παράγεται από τον μύκητα

του γένους *Penicillium* και η οποία ήταν η υπεύθυνη για τη καταστροφή των σταφυλοκοκκικών όταν ο εν λόγω μύκητας μόλυνε τις καλλιέργειες τους που διατηρούσε στο εργαστήριο του στο Νοσοκομείο Saint Mary του Λονδίνου ο Αλέξανδρος Fleming το 1928. Η σπουδαία αυτή ανακάλυψη έθεσε τις βάσεις πάνω στις οποίες στηρίχτηκαν δέκα χρόνια αργότερα οι Florey, Chain και Abraham για να αναπτύξουν την πενικιλίνη ως θεραπευτική ουσία κατά των λοιμώξεων. Αμέσως, μετά τη θεραπεία με πενικιλίνη ενός αστυνομικού στην Οξφόρδη το 1941, που έπασχε από σοβαρή σταφυλοκοκκική και στρεπτοκοκκική λοίμωξη, ένα μεγάλο ερευνητικό πρόγραμμα έλαβε χώρα στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής με σκοπό τη μαζική παραγωγή πενικιλίνης. Συγκεκριμένα, το 1942 παράχθησαν 122 εκατομμύρια μονάδες πενικιλίνης με τις κλινικές δοκιμές να εκτελούνται στο Πανεπιστήμιο Yale και στην κλινική Mayo. Από τότε η έρευνα όσο αφορά τα αντιβιοτικά είχε τεράστια πρόοδο με αποτέλεσμα να δημιουργηθούν πάρα πολλές ουσίες με αντιμικροβιακή δράση. Όμως, η αλόγιστη χρήση τους, δημιούργησε ανθεκτικά στελέχη μικροβίων σε τέτοιο βαθμό που η τότε θαυματουργός πενικιλίνη να είναι αναποτελεσματική σε αρκετές λοιμώξεις.

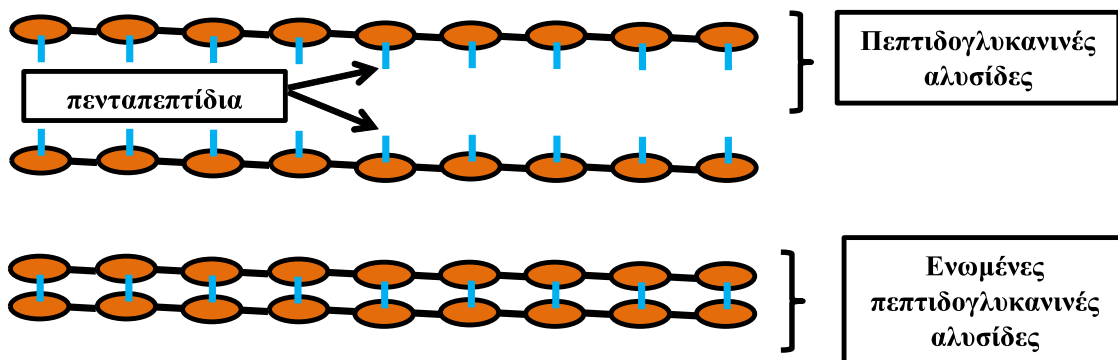
Μηχανισμοί δράσεις αντιβιοτικών, θεραπευτικά αποτελέσματά τους και ανάπτυξη αντοχής: Η πενικιλίνη η οποία θεωρείται φάρμακο εκλογής κατά της σύφιλης, χρησιμοποιείται επίσης σε στρεπτοκοκκικές και σταφυλοκοκκικές



Εικόνα 1. Χημική δομή πενικιλίνης



Εικόνα 2. Κυτταρικό τοίχωμα Gram θετικών βακτηρίων



Εικόνα 3. Ενώση πεπτιδογλυκανικών αλυσίδων μέσω των πενταπεπτιδίων τους με αποτέλεσμα το σχηματισμό του πεπτιδογλυκανικού τοιχώματος βακτηρίων.

λοιμώξεις, αν και στις τελευταίες χορηγούνται αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες όπως η ναφθικιλίνη. Ο αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες είναι πιο ανθεκτικές από την πενικιλίνη σε ένζυμα του σταφυλόκοκκου (Εικ. 2), τις πενικιλάσες, που ανήκουν στη κατηγορία των β-λακταμασών και οι οποίες καταστρέφουν τη πενικιλίνη.

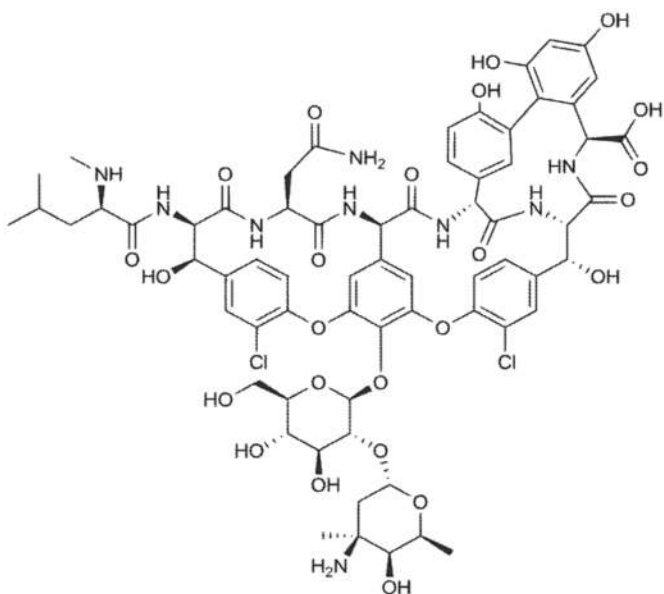
Όμως, και πάλι έχει αναπτυχθεί ανοχή στις αντισταφυλοκοκκικές πενικιλίνες με αποτέλεσμα να επιστρατευθούν άλλα αντιβιοτικά για τη καταπολέμηση του σταφυλόκοκκου, και συγκεκριμένα η βανκομυκίνη.

Το αντιβιοτικό αυτό έχει διαφορετικό μηχανισμό δράσης από εκείνον των πενικιλινών. Συγκεκριμένα, οι πενικιλίνες δρουν δεσμευόμενες στις πρωτεΐνες που δεσμεύουν τις πενικιλίνες (penicillin binding proteins, ή PBPs) των βακτηρίων (εικόνα 2), εμποδίζοντας έτσι την τρανσπεπτιδίωση και επομένως τη σύνθεση του πεπτιδογλυκανικού τοιχώματός τους. Η τρανσπεπτιδίωση είναι μια αντίδραση που είναι απαραίτητη για τη σύνθεση του πεπτιδογλυκανικού τοιχώματος των βακτηρίων αφού καταλύομενη από τις PBPs ενώνει τα πενταπεπτίδια (μέσω γέφυρας

πενταγλυκίνης) γειτονικών πεπτιδογλυκανικών αλυσίδων τους. (Εικ. 3).

Η βανκομυκίνη (Εικ. 4) αναστέλλει επίσης τη σύνθεση του πεπτιδογλυκανικού τοιχώματος των βακτηρίων αλλά με διαφορετικό μηχανισμό από εκείνο των πενικιλινών. Ειδικότερα, η βανκομυκίνη δεσμεύεται στα άκρα των πενταπεπτιδίων γειτονικών πεπτιδογλυκανικών αλυσίδων των μικροβίων, εμποδίζοντάς τις να ενωθούν και να σχηματίσουν το τοίχωμα των βακτηρίων. Δυστυχώς, με τη πάροδο του χρόνου αναπτύχθηκαν στελέχη ανθεκτικά στην βανκομυκίνη οδηγώντας έτσι τους ερευνητές να βρουν νέες αντιμικροβιακές ουσίες στις οποίες είναι ευαίσθητοι οι σταφυλόκοκκοι, όπως η κουνουπριστίνη-δαλφοπριστίνη, η λινεζολίδα και η δαπτομυκίνη.

Παρόμοια, οι εντερόκοκκοι, όπως και οι σταφυλόκοκκοι, μπορούν να προκαλέσουν διάφορες λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της ενδοκαρδίτιδας, που μπορούν να αντιμετωπιστούν με πενικιλίνες ή βανκομυκίνη. Ατυχώς, οι μικροοργανισμοί αυτοί έχουν επίσης αναπτύξει ανοχή στις πενικιλίνες και στη βανκομυκίνη με αποτέλεσμα να αντιμετωπίζονται με κουνουπριστίνη-δαλφοπριστίνη, λινεζολίδα ή



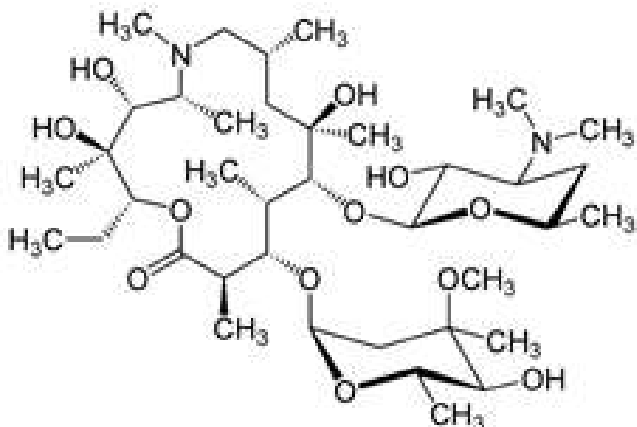
Εικόνα 4. Χημική δομή βανκομυκίνης

δαπτομυκίνη. Αξίζει να τονιστεί ότι σε σοβαρές λοιμώξεις όπως εκείνη της ενδοκαρδίτιδας, η χορήγηση πενικιλινών ή βανκομυκίνης πρέπει να συνδυάζεται με τη χορήγηση αμινογλυκοσίδων. Συγχορήγηση αυτών των αντιβιοτικών έχει συνεργιστικό αποτέλεσμα στη καταστροφή των βακτηρίων. Οι πενικιλίνες καταστρέφοντας το τοίχωμα των βακτηρίων επιτρέπουν στις αμινογλυκοσίδες να εισέλθουν εύκολα μέσα στο βακτήριο και έτσι να το καταστρέψουν δρώντας στα ριβοσώματά του και αναστέλλοντας την πρωτεϊνσύνθεση. Ένα σημαντικό μειονέκτημα των αμινογλυκοσίδων είναι δύο κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες τους, η νεφροτοξικότητα και η μη αναστρέψιμη ωτοτοξικότητα. Το γεγονός αυτό μας αναγκάζει να διατηρούμε τα επίπεδα των αμινογλυκοσίδων όσο όσο αυτό είναι εφικτό κάτω από τα τοξικά. Κάτι τέτοιο όμως ελατώνει τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα σε συγκεντρώσεις κάτω των θεραπευτικών. Ευτυχώς το πρόβλημα αυτό αντιμετωπίζεται με θεραπευτικές προσεγγίσεις που βασίζονται στη μετα-αντιβιοτική δράση των αμινογλυκοσίδων. Συγκεκριμένα, η βακτηριοκτόνος δράση των αντιβιοτικών αυτών διαρκεί ακόμα και μετά την πτώση της συγκέντρωσής τους στο πλάσμα σε επίπεδα κάτω από την ελάχιστη ανασταλτική συγκέντρωσή τους. Η διάρκεια αυτού του φαινομένου εξαρτάται από τη συγκέντρωση του φαρμάκου. Έτσι λοιπόν, αντί να χορηγηθεί το φάρμακο τρεις φορές ημερησίως, χορηγείται μια μόνο φορά την ημέρα σε μεγαλύτερη δόση. Στη δεύτερη περίπτωση, το φάρμακο βρίσκεται στο αίμα κάτω των τοξικών επιπέδων περισσότερο χρόνο από ότι αν χορηγείτο τρεις φορές σε μικρότερες αλλά πάλι τοξικές δόσεις.

Εκτός από το συνδυασμό πενικιλινών ή βανκομυκίνης με αμινογλυκοσίδες, ένας άλλος πολύ δημοφιλής συνδυασμός είναι εκείνος των αντιψευδομοναδικών πενικιλινών, όπως της πιπερακιλλίνης και τικαρκιλίνης με τους αναστολείς β-λακταμασών. Οι αναστολείς αυτοί αδρανοποιώντας τις β-λακταμάσες διευρύνουν το αντιβακτηριακό φάσμα των αντιψευδομοναδικών πενικιλινών. Παρόμοια, οι αναστολείς αυτοί, όπως το κλαβουλανικό οξύ,

διευρύνουν το αντιβακτηριακό φάσμα των αμινοπενικιλινών καθιστώντας τις πολύ αποτελεσματικές κατά αρκετών λοιμώξεων όπως εκείνων του άνω αναπνευστικού. Σε λοιμώξεις του άνω αναπνευστικού, αποτελεσματικές είναι επίσης οι κεφαλοσπορίνες, όπως η κεφουροξίμη η οποία ανήκει στις κεφαλοσπορίνες της δεύτερης γενιάς. Από τις κεφαλοσπορίνες εκείνες της τρίτης γενιάς, όπως η κεφτριαξόνη, περνούν εύκολα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, και έτσι χρησιμοποιούνται σε βακτηριακή μηνιγγίτιδα στην οποία συγχορηγείται αμπικιλίνη αν συνυπάρχει το *Listeria Monocytogenes*. Σε αντίθεση με τις κεφαλοσπορίνες αυτές, η πενικιλίνη περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό με μεγαλύτερη δυσκολία. Ένα άλλο σημαντικό μειονέκτημα της είναι οι αλλεργικές αντιδράσεις που μπορεί να επιφέρει σε ορισμένους ασθενείς που μπορεί να πάρουν και τη μορφή του επικίνδυνου για τη ζωή αναφυλακτικού σοκ. Επικίνδυνη για τη ζωή μπορεί επίσης να είναι και η ψευδομεμβρανώδης κολίτιδα που μπορεί να επιφέρει η κλινδαμυκίνη, ένα αντιβιοτικό πολύ αποτελεσματικό κατά Gram θετικών κόκκων και αναερόβιων μικροοργανισμών. Γαστρενερικές διαταραχές μπορεί επίσης να προκαλέσουν οι τετρακυκλίνες οι οποίες είναι αποτελεσματικές εναντίον ενός μεγάλου αριθμού μικροβίων συμπεριλαμβανομένων του μυκοπλάσματος της πνευμονίας και των χλαμυδίων. Αποτελεσματικές κατά των λοιμώξεων αυτών είναι επίσης και τα μακρολίδια, όπως η αζιθρομυκίνη (Εικ. 5) και τα οποία μπορούν να χορηγηθούν σε μικρά παιδιά στα οποία δεν χορηγούνται οι τετρακυκλίνες. Οι τετρακυκλίνες μπορούν να εναποτίθενται στα οστά και δόντια των παιδιών κατά τη διάρκεια της ασβεστοποίησης με συνέπεια την υποπλασία των δοντιών και τη προσωρινή αναστολή της ανάπτυξης.

Τα αντιβιοτικά αποτελούν ένα σημαντικό όπλο της ανθρωπότητας κατά των μικροβίων. Όπως όμως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτά μπορούν να προκαλέσουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτές θα μπορούσαν να αποφευχθούν αν δεν τα χρησιμοποιούσαν οι ασθενείς με ιογενή λοίμωξη



Εικόνα 5. Χημική δομή αζιθρομυκίνης

που τα έλαβαν είτε χωρίς συνταγή γιατρού (γιατί στη χώρα τους επιτρέπεται η αγορά αντιβιοτικών χωρίς συνταγογράφηση), ή μετά από λάθος διάγνωση. Επιπρόσθετα, η αλόγιστη χρήση των αντιβιοτικών οδηγεί στην ανάπτυξη ανθεκτικών στελεχών των βακτηρίων, με αποτέλεσμα ορισμένα από αυτά να είναι ανθεκτικά ακόμα και σε περισσότερα του ενός αντιβιοτικά. Για το λόγο αυτό πρέπει να σταματήσουμε να κακομαθαίνουμε τα μικρόβια, χορηγώντας αντιβιοτικά σε ασθένειες που δεν οφείλονται σε βακτηριακή λοίμωξη.

Βιβλιογραφία

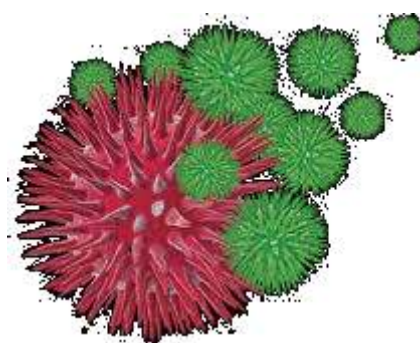
1. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. Portable guidance from the world's most trusted textbook of pharmacology (Laurence L. Brunton, Keith L. Parker, Donald K. Blumenthal, and Iain L.O. Buxton)
2. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. (Joel Hardnan, Lee E. Limbird, Perry B. Molinoff, Raymond W. Ruddon and Alfred Goodman Gilman)
3. Basic and clinical pharmacology (Bertram G. Katzung)
4. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic approach (Joseph DiPiro, Robert L. Talbert, Gary Yee, Gary Matzke, Barbara Wells, L. Michael Posey)
5. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology (Richard A. Harvey)

6. The Sanford guide to antimicrobial therapy, 2010.

7. Εθνικό συνταγολόγιο 2007 (ΕΟΦ)

Σχετικά με τον Συγγραφέα

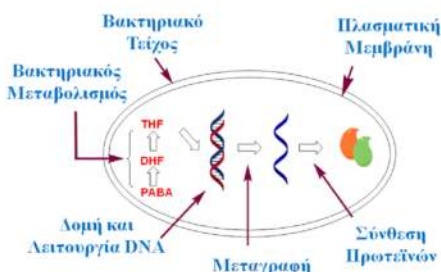
Ο Γεώργιος Λιαπάκης είναι Αναπληρωτής Καθηγητής Φαρμακολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κρήτης. Παράλληλα με το διδακτικό έργο του ασχολείται με την έρευνα η οποία εστιάζεται στο προσδιορισμό της δομής και λειτουργίας των υποδοχέων που συζευγνύονται με τις G-πρωτεΐνες με σκοπό το σχεδιασμό νέων εκλεκτικότερων φαρμάκων με μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και λιγότερες παρενέργειες.



Η μάχη ενάντια σε βακτηριακές λοιμώξεις τις τελευταίες 8 δεκαετίες είναι μια από τις πιο επιτυχείς ιστορίες που η Φαρμακευτική Χημεία έχει να επιδείξει, αν και ακόμα συνεχίζεται ανελλιπώς. Αντιβιοτικά φυσικής προέλευσης, μετεξελίξεις φυσικών προϊόντων, αλλά και άλλα εντελώς συνθετικά, είχαν την ευκαιρία να δοκιμαστούν κλινικά το διάστημα αυτό, αποκαλύπτοντας νέους μηχανισμούς δράσης αλλά και σοβαρές αδυναμίες. Στο άρθρο αυτό θα ενασχοληθούμε κριτικά με τις υπάρχουσες τάξεις αντιβιοτικών, κατηγοριοποιώντας τα με βάση το μηχανισμό δράσης τους, και θα εκφράσουμε προβληματισμούς που αφορούν σε μη εκλεκτική δράση, τοξικότητα, μειωμένη βιοδιαθεσιμότητα και κυρίως στην ανάπτυξη ανθεκτικότητας από τα βακτήρια, καταδεικνύοντας και την κατεύθυνση στην οποία βαίνει ο φαρμακευτικός σχεδιασμός για αντιμετώπιση των προβλημάτων αυτών.

Αντιβιοτική Δράση, Προβληματισμοί και Φαρμακευτικός Σχεδιασμός

Σάββας Γεωργιάδης, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κύπρου, 2109 Λευκωσία
E.Mail: georgiades.savvas@ucy.ac.cy, Μάρτιος 2014



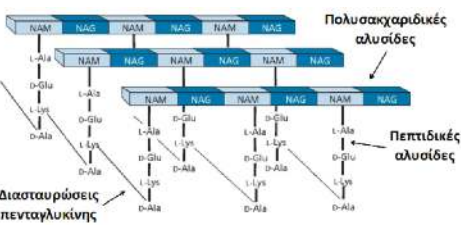
Απεικόνιση βακτηρίου και εκείνων των τμημάτων, βιομορίων ή λειτουργιών του που αποτελούν στόχους για τις κυριότερες τάξεις αντιβιοτικών.

Τα αντιβιοτικά αποτελούν σήμερα την κύρια γραμμή άμυνας ενάντια σε λοιμώξεις προκαλούμενες από βακτήρια. Οι πρώτες ουσίες που ανακαλύφθηκαν με τη “μαγική” ιδιότητα να παρεμποδίζουν ανάπτυξη μικροοργανισμών στο περιβάλλον τους ήταν φυσικά προϊόντα που εκκρίνονταν από μύκητες σε καλλιέργεια και ο Selman Waksman στη δεκαετία του '40 ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο “αντιβιοτικό” [1]. Παρά την έλλειψη γνώσεων που υπήρχε τότε για το μηχανισμό δράσης τους, αυτές εντάχθηκαν άμεσα σε συστηματικές κλινικές χρήσεις για να περιθάλμουν τραύματα, αφροδίσια νοσήματα, γρίπες, αλλά και ασθένειες όπως η μαλάρια και η φυματίωση που αποτελούσαν τρομερή απειλή για την εποχή [2].

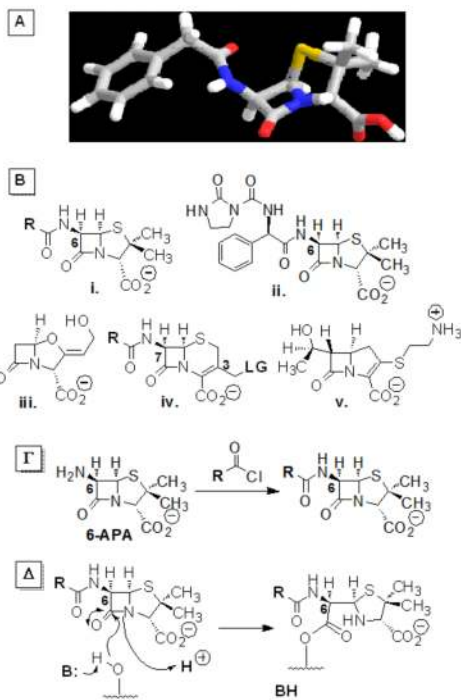
Τα αντιβιοτικά αποτελούν σήμερα την κύρια γραμμή άμυνας ενάντια σε λοιμώξεις προκαλούμενες από βακτήρια. Οι πρώτες ουσίες που ανακαλύφθηκαν με τη “μαγική” ιδιότητα να παρεμποδίζουν ανάπτυξη μικροοργανισμών στο περιβάλλον τους ήταν φυσικά προϊόντα που εκκρίνονταν από μύκητες σε καλλιέργεια και ο Selman Waksman στη δεκαετία του '40 ο πρώτος που χρησιμοποίησε τον όρο “αντιβιοτικό” [1]. Παρά την έλλειψη γνώσεων που υπήρχε τότε για το μηχανισμό δράσης τους, αυτές εντάχθηκαν άμεσα σε συστηματικές κλινικές χρήσεις για να περιθάλμουν τραύματα, αφροδίσια νοσήματα, γρίπες, αλλά και ασθένειες όπως η μαλάρια και η φυματίωση που αποτελούσαν τρομερή απειλή για την εποχή [2].

Τεράστιες εξελίξεις στον τομέα της Οργανικής Σύνθεσης και της Φαρμακευτικής Χημείας τον 20ο αιώνα, επέτρεψαν ανάπτυξη βιομηχανικών μεθόδων παρασκευής αντιβιοτικών φυσικής προέλευσης και αναλόγων τους. Επιπλέον συντέθηκαν και άλλες κατηγορίες που δεν συναντώνται στη φύση, με αποτέλεσμα να διευρυνθεί η χρήση του όρου “αντιβιοτικό”. Στην πορεία έγινε αντιληπτό ότι κάποια έχουν την ικανότητα να σκοτώνουν τα βακτήρια, ενώ άλλα απλά παρεμποδίζουν την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό τους. Τα τελευταία αναφέρονται ως “βακτηριοστατικά”, για να διαφοροποιηθούν από τα πρώτα. Σήμερα, διάφορες τάξεις αντιβακτηριακών είναι διαθέσιμες στην αγορά, ενώ έχουν γίνει κατανοητοί και οι μηχανισμοί δράσης τους.

1. Καταστολή της βιοσύνθεσης του βακτηριακού τείχους. Όλα τα βακτήρια, σε αντίθεση με τα ευκαρυωτικά κύτταρα, περιβάλλονται από ένα επιπλέον προστατευτικό περίβλημα, το βακτηριακό τείχος, εξωτερικά της πλασματικής τους μεμβράνης. Το βακτηριακό τείχος είναι πορώδες και αποτελείται από: (α) Παράλληλες πολυσακχαριδικές αλυσίδες που περιέχουν εναλλάξ τα σάκχαρα N-ακετυλμουραμικό οξύ (NAM) και N-ακετυλγλυκοζαμίνη (NAG). (β) Πεπτιδικές αλυσίδες συνδεδεμένες στους πολυσακχαρίτες από τις θέσεις NAM. (γ) Γέφυρες πενταγλυκίνης που συνδέουν ανά δύο τις παράλληλες πεπτιδικές αλυσίδες (Εικ. 1). Η πολύπλοκη, πολυδιασταυρωμένη αυτή δομή δίνει αυξημένη αντοχή στα βακτήρια σε ένα εύρος εξωτερικών συνθηκών π.χ. αλλαγές pH, θερμοκρασίας και οσμωτικής πίεσης. Το τείχος επιτρέπει είσοδο νερού διαμέσου των πόρων του, αλλά δεν επιτρέπει διόγκωση του κυττάρου και λύση. Επειδή το βακτηριακό τείχος δεν υπάρχει σε ανώτερους οργανισμούς, αποτελεί ένα ιδανικό στόχο για αντιβιοτικά. Η εκλεκτικότητα των φαρμάκων για ένα καθαρά βακτηριακό στόχο εξασφαλίζει χαμηλή τοξικότητα προς τον χρήστη. Να σημειωθεί εδώ ότι τα Gram-αρνητικά βακτήρια διαθέτουν και



Εικόνα 2. Απεικόνιση της δομής του βακτηριακού τείχους, που υπάρχει σε όλα τα βακτήρια περιμετρικά της πλασματικής μεμβράνης. Είναι πορώδες περίβλημα, του οποίου η πολυδιασταυρωμένη δομή εξασφαλίζει μεγάλη ανθεκτικότητα. Οι β-λακτάμες και η Vancomycin με τη δράση τους παρεμποδίζουν κάποιες από τις διασταυρώσεις για να εξασθενίσουν το τείχος και να επιτρέψουν λύση του βακτηρίου.



Εικόνα 2. (Α) 3D-Μοντέλο του ευαίσθητου [4,5]-δικυκλικού συστήματος της πενικιλίνης G. (Β) Δομές β-λακταμών: i. Γενική δομή πενικιλίνης. ii. Μια πενικιλίνη ευρέως φάσματος. iii. Κλαβουλανικό οξύ. iv. Γενική δομή κεφαλοσπορίνης. v. Thienamycin, μια Carbapenam. (Γ) Ημισύνθεση πενικιλινών από 6-αμινοπενικιλανικό οξύ. (Δ) Μηχανισμός δράσης της πενικιλίνης πάνω στην τρυσπεπτιδάση ή σε β-λακταμάση. Η ίδια διάνοιξη δακτυλίου συμβαίνει και κατά την όξινη υδρόλυση. [R=μεταβλητός υποκαταστάτης, LG=αποχωρούσα ομάδα]

για επιπλέον εξωτερική λιποσακχαριδική μεμβράνη, πράγμα που τα διαφοροποιεί από τα Gram-θετικά και αυξάνει τη δυσκολία εισόδου αντιβιοτικών.

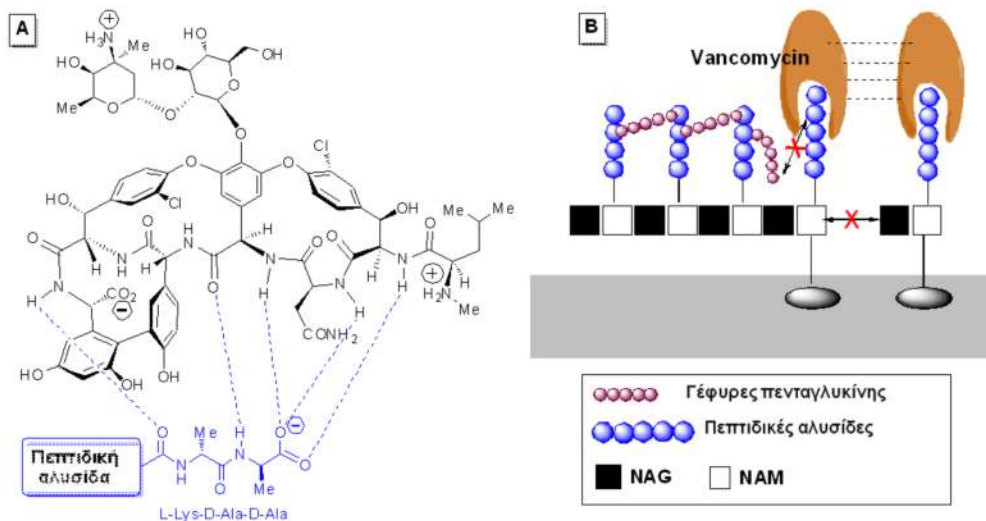
Τα πρώτα αντιβιοτικά που ανακαλύφθηκαν ήταν οι πενικιλίνες, οι οποίες σήμερα γνωρίζουμε ότι παρεμβάλλουν με τη σταθερότητα του βακτηριακού τείχους. Η κρυσταλλική δομή της πρότυπης ένωσης (πενικιλίνη G) παρουσιάζει ένα ασυνήθιστα ψηλής τάσης δικυκλικό σύστημα β-λακτάμης (Εικ. 2Α). Αυτό περιλαμβάνει ένα 4-μελές κυκλικό αμίδιο με μεγάλη προδιάθεση για διάνοιξη, στο οποίο οφείλεται τόσο η μεγάλη αστάθεια της πενικιλίνης σε όξινες συνθήκες όσο και ο μηχανισμός δράσης της. Οι πενικιλίνες έχουν όλες τον ίδιο μοριακό σκελετό και διαφοροποιούνται μόνο στην ακυλική ομάδα πάνω στην 6-αμινο-θέση (Εικ. 2Β, i). Η πενικιλίνη G, για παράδειγμα, περιέχει την ομάδα $-\text{COCH}_2\text{Ph}$, ενώ η πενικιλίνη V περιέχει $-\text{COCH}_2\text{OPh}$. Ολικές συνθέσεις του αντιβιοτικού είναι ασύμφωρες για βιομηχανική παρασκευή, έτσι η πενικιλίνη παράγεται μέχρι σήμερα με ημισύνθεση σε 1 στάδιο, αρχίζοντας από το επίσης φυσικό πρόδρομο 6-αμινοπενικιλανικό οξύ (6-APA) (Εικ. 2Γ). Αυτή η ημισυνθετική μέθοδος επιτρέπει τη λήψη αναλόγων με οποιαδήποτε ακυλομάδα στη θέση 6, πράγμα που έχει επιτρέψει σε τεράστιο βαθμό βελτίωση των ιδιοτήτων του αντιβιοτικού.

Η βιοσύνθεση του βακτηριακού τείχους απαιτεί γύρω στα 30 στάδια, με εμπλοκή αντίστοιχου αριθμού ενζύμων. Οι πενικιλίνες και άλλες β-λακτάμες παρεμποδίζουν το τελευταίο στάδιο στη διαδικασία, τη γεφύρωση των πεπτιδικών αλυσίδων ανά 2 από το ένζυμο τρυσπεπτιδάση. Η τρυσπεπτιδάση δρα στην εξωτερική επιφάνεια της πλασματικής μεμβράνης, γύρω από την οποία συναρμολογείται το βακτηριακό τείχος. Στα Gram-θετικά βακτήρια η τρυσπεπτιδάση είναι προσβάσιμη στις πενικιλίνες, γιατί το πορώδες βακτηριακό τείχος το επιτρέπει. Ο δακτύλιος της β-λακτάμης επιτρέπει στις πενικιλίνες να αντιδρούν με ένα καταλυτικό αμινοξύ (σερίνη) του ενζύμου (Εικ. 2Δ) και να παραμένουν μόνιμα προσδεδεμένες στο ενεργό του κέντρο, αχρηστεύοντας ουσιαστικά την τρυσπεπτιδάση (αναντίστρεπτοι καταστολείς). Αυτό αποτρέπει την πραγματοποίηση των διασταυρώσεων και οδηγεί σε ατελές και εξαιρετικά ευπρόσβλητο βακτηριακό τείχος. Το αποτέλεσμα είναι η διόγκωση του βακτηρίου λόγω πρόσληψης νερού από το περιβάλλον του και τελικά η λύση του κυττάρου.

Η πρότυπη ένωση, πενικιλίνη G, παρουσιάζει ικανοποιητική δράση ενάντια σε πολλούς Gram-θετικούς βάκιλλους και μερικούς Gram-αρνητικούς κόκκους. Η παρουσία όμως της επιπλέον λιποσακχαριδικής μεμβράνης στα

Gram-αρνητικά βακτήρια δυσχεραίνει την είσοδο των πενικιλινών σε αυτά και περιορίζει το εύρος δράσης [4]. Νοούμενο ότι οι πενικιλίνες είναι μικρά πολικά μόρια πεπτιδικής φύσης, δεν μπορούν να διαπεράσουν με παθητική διάχυση το τοίχωμα αυτό, αλλά απαιτείται να εκμεταλλευτούν πρωτεΐνες που λειτουργούν σαν πόροι στην εξωτερική μεμβράνη των βακτηρίων. Κάτι τέτοιο δεν είναι εφικτό για οποιαδήποτε πενικιλίνη, και προϋποθέτει προσεκτική επιλογή του ακυλο-υποκαταστάτη της 6-αμίνης κατά το φαρμακευτικό σχεδιασμό. Ο σκελετός των πενικιλινών είναι άκρως απαραίτητος για δραστηριότητα και έτσι μόνο η θέση 6 μπορεί να τροποποιηθεί.

Επιπλέον, η πενικιλίνη G παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στην όξινη υδρόλυση, το οποίο δημιουργεί προβλήματα διάνοιξης της β-λακτάμης και απενεργοποίησης του φαρμάκου όταν αυτό χορηγείται μέσω της πεπτικής οδού. Αυτό είναι ανεπιθύμητο, αφού η β-λακτάμη είναι απαραίτητη στο μηχανισμό δράσης και πρέπει να παραμένει άθικτη μέχρι να φτάσει στο στόχο της, πράγμα που εντείνει την ανάγκη για τροποποιημένες πενικιλίνες. Τα προβλήματα όμως με τις πενικιλίνες δεν σταματούν εδώ! Λόγω της συστηματικής και αλόγιστης χρήσης τους για δεκαετίες, έχουν προκύψει σειρές βακτηρίων με τη δυνατότητα να αποφεύγουν τη δράση των πενικιλινών, καθιστώντας τις ανενεργές. Τα βακτήρια μπορούν με σχετική ευκολία να μεταλλάξουν το γενετικό τους υλικό από τη μια γενεά στην επόμενη. Με τον τρόπο αυτό αναπτύσσουν μηχανισμούς ανθεκτικότητας, ένας από τους οποίους είναι η παραγωγή του ενζύμου β-λακταμάση. Οι β-λακταμάσες θεωρούνται μεταλλάξεις της τρυσπεπτιδάσης και αντιδρούν με την πενικιλίνη όπως ακριβώς και εκείνη (Εικ.2Δ). Σε αντίθεση όμως με την τρυσπεπτιδάση, έχουν τη δυνατότητα να “αδειάζουν” το ενεργό τους κέντρο από το προϊόν διάνοιξης της πενικιλίνης για να μπορούν να συνεχίσουν την καταστροφή περισσότερων μορίων αντιβιοτικού. Κάποια ανθεκτικά στις πενικιλίνες Gram-θετικά βακτήρια έχουν βρεθεί να ελευθερώνουν κατ’εξακολούθηση β-λακταμάση στο περιβάλλον έξω από την πλασματική τους μεμβράνη, ώστε να παρεμποδίζουν την πορεία του φαρμάκου προτού φτάσει στο στόχο του. Π.χ. ο *Staphylococcus aureus*, παλιά ευαίσθητος στην πενικιλίνη G, παρουσιάζει τώρα σειρές που κατά 95% είναι ανθεκτικές. Σχεδόν όλα τα Gram-αρνητικά βακτήρια παράγουν β-λακταμάσες, οι οποίες παγιδεύονται στο χώρο μεταξύ πλασματικής και εξωτερικής μεμβράνης, αναπτύσσοντας ισχυρές τοπικές συγκεντρώσεις, που εξουδετερώνουν αποτελεσματικά μια πενικιλίνη όπου αυτή καταφέρνει να εισέλθει μέσω πορινών.



Εικόνα 3. (Α) Αλληλεπίδραση της Vancomycin (5 δεσμοί H) με το τερματικό τμήμα των πεπτιδικών αλυσίδων του βακτηριακού τείχους, προτού αυτές γεφυρωθούν ανά δύο από την τρυσπεπτιδάση. (Β) Το “capping” των πεπτιδικών αλυσίδων από τη Vancomycin σε συνδυασμό με το διμερισμό του αντιβιοτικού παρεμποδίζει τη γεφύρωση γειτονικών πεπτιδικών αλυσίδων με πενταγλυκίνη, αλλά και το σχηματισμό πολυσακχαριδικών αλυσίδων από σάκχαρα NAM και NAG (παρεμπόδιση τρυσπεπτιδάσης και τρυσγλυκοζιδάσων, αντίστοιχα). Με γκριζό απεικονίζεται η πλασματική μεμβράνη.

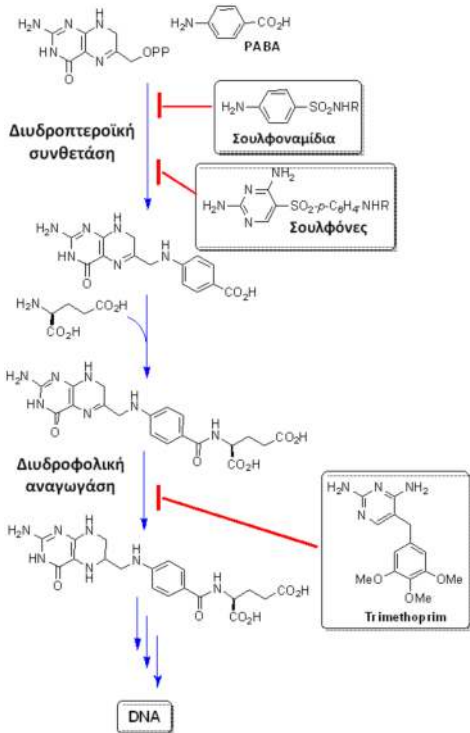
Η κύρια στρατηγική που ακολουθείται για αντιμετώπιση διάνοιξης της β-λακτάμης από νερό ή από β-λακταμάσες είναι η βελτίωση του ακυλ-υποκαταστάτη της 6-αμίνης. Συγκεκριμένα, μια ομάδα-δέκτης ηλεκτρονίων σε θέση α προς το καρβονύλιο της αμινοακυλ-θέσης 6 μειώνει σημαντικά την ενδογενή προδιάθεση της β-λακτάμης για υδρόλυση. Π.χ. η πενικιλίνη V (με το δέκτη -OPh) παραμένει σταθερή στις όξινες συνθήκες του στομάχου, και μπορεί να λαμβάνεται ως χάπι. Ένας τρόπος αντιμετώπισης των β-λακταμασών είναι η προσάρτηση ενός ακυλ-υποκαταστάτη στην 6-αμίνη που να λειτουργεί ως “στερική ασπίδα”. Λόγω του ογκώδους μεγέθους του ο υποκαταστάτης παρέχει προστασία στην ευπρόσβλητη β-λακτάμη σαν ομπρέλλα και παρεμποδίζει τη προσβολή της β-λακταμάσης πάνω της. Συνδυασμοί ηλεκτρονικής σταθεροποίησης και “στερικής ασπίδας” (Εικ. 2B, ii) έχουν καταστήσει εξελιγμένες πενικιλίνες περισσότερο ανθεκτικές και έχουν διευρύνει τη δράση τους σε μια πλειάδα βακτηρίων, δίνοντας τα λεγόμενα αντιβιοτικά “ευρέος φάσματος” [5].

Μια εναλλακτική προσέγγιση χρησιμοποιεί συνδυασμό πενικιλίνης και κλαβουλανικού οξέος (Εικ. 2B, iii), μιας συγγενούς δομής που δεν διαθέτει το ίδιο αντιβιοτική δράση, αλλά έχει αυξημένη ικανότητα αντίδρασης με τις β-λακταμάσες. Οι β-λακταμάσες “αυτοκτονούν” καθώς αντιδρούν με το κλαβουλανικό οξύ (“υπόστρωμα αυτοκτονίας”) αφού το ενεργό τους κέντρο παγιδεύεται αναντίστρεπτα. Η πενικιλίνη έχει τότε την ευκαιρία να δράσει ανενόχλητη. Αυτό όχι μόνο αυξάνει το εύρος δράσης της πενικιλίνης, αλλά μειώνει και την απαιτούμενη φαρμακευτική δόση [6].

Πέραν από τις πενικιλίνες, χρησιμοποιούνται και άλλες συγγενείς β-λακτάμες, όπως οι κεφαλοσπορίνες και οι Carbapenams, που επίσης προέρχονται από μικροοργανισμούς. Οι κεφαλοσπορίνες (Εικ. 2B, iv) διαφοροποιούνται

από τις πενικιλίνες στο δικυκλικό σύστημα [4,6] β-λακτάμης αντί για [4,5], στο οποίο οφείλουν την αυξημένη τους σταθερότητα σε όξινες συνθήκες. Η πρότυπη κεφαλοσπορίνη C είναι 1000 φορές λιγότερο δραστική από την πενικιλίνη αλλά δρα με παρόμοιο μηχανισμό, τόσο ενάντια σε Gram-θετικά όσο και ενάντια σε Gram-αρνητικά βακτήρια. Επίσης έχει μεγαλύτερη σταθερότητα απέναντι σε β-λακταμάσες, και προκαλεί λιγότερες αλλεργικές αντιδράσεις από την πενικιλίνη. Αποτέλεσε επομένως σημείο εκκίνησης για ανάπτυξη αντιβιοτικών ευρέος φάσματος. Παραγωγή κεφαλοσπορινών επιτυγχάνεται σε μικρό αριθμό σταδίων με ημισύνθεση, αρχίζοντας από την κεφαλοσπορίνη C και τροποποιώντας τους υποκαταστάτες σε θέσεις 3 και 7. Η κατάλληλη επιλογή υποκαταστατών οδηγεί σε νέες γενεές κεφαλοσπορίνες με βελτιωμένες ιδιότητες, όπως καλύτερη απορρόφηση από το έντερο, αυξημένη αντοχή σε β-λακταμάσες, αύξηση μεταβολικής σταθερότητας, αυξημένη διαπέραση της εξωτερικής μεμβράνης Gram-αρνητικών βακτηρίων και αύξηση δραστικότητας κατά της τρυσπεπτιδάσης. Τέτοιου είδους αντιβιοτικά θα πρέπει να χρησιμοποιούνται ως “reserve drugs” μόνο σε περίπτωση επίμονων λοιμώξεων, όπου άλλες β-λακτάμες έχουν αποτύχει, για να περιοριστεί η ανάπτυξη ανθεκτικών σε αυτά σειρών βακτηρίων.

Οι Carbapenams είναι δυνατά αντιβιοτικά πολύ ευρέος φάσματος, με αυξημένη αντίσταση στις β-λακταμάσες και χαμηλή τοξικότητα. Η πρότυπη ένωση Thienamycin (Εικ. 2B, v) έχει ωστόσο χαμηλή χημική και μεταβολική σταθερότητα και δεν απορροφάται από το γαστρεντερικό σύστημα, πράγμα που περιορίζει τη χρησιμότητά της, αλλά κάποια συνθετικά ανάλογα της έχουν βελτιωθεί ποικιλοτρόπως. Μια εντελώς διαφορετική δομή, με δράση ενάντια στη βιοσύνθεση του βακτηριακού τείχους, είναι η Vancomycin (Εικ. 3A), ένα γλυκοπεπτιδίο φυσικής προέλευσης. Πρόκειται



Εικόνα 4. Μεταβολικό μονοπάτι των βακτηρίων για παραγωγή τετραϋδροφολικού, ενός συμπαραγόντα που απαιτείται για τη σύνθεση των πυριμιδινών του DNA. Τα σουλφοναμίδια και οι σουλφόνες καταστέλλουν το 1ο στάδιο στο μονοπάτι, ενώ το Trimethoprim το 3ο. Καταστολή οποιουδήποτε σταδίου δρα βακτηριοστατικά και παρεμποδίζει πολλαπλασιασμό των βακτηρίων, μέχρι να ανταποκριθεί το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς. [R= μεταβλητός υποκαταστάτης]

για ισχυρό αλλά περιορισμένο εύρους αντιβιοτικό που χρησιμοποιείται ως “last resort” στην καταπολέμηση ανθεκτικών στις β-λακτάμες σταφυλόκοκκων (MRSA). Χάριν στην άκαμπτη και μοναδική 3D-δομή της, που περιλαμβάνει ένα επταπεπτίδιο “αναγνώρισης”, μπορεί να προσδένεται στο τερματικό τμήμα των πεπτιδικών αλυσίδων του βακτηριακού τείχους, πρότου λάβει χώρα στο κομμάτι αυτό η γεφύρωση του με άλλη πεπτιδική αλυσίδα, καταλυόμενη από την τρoνσπεπτιδάση. Μόρια της Vancomycin μπορούν να διμερίζονται και να λειτουργούν ως “πώμα” πάνω σε γειτονικές πεπτιδικές αλυσίδες (Εικ.3B). Έτσι καλύπτει τις περιοχές αναγνώρισης από την τρoνσπεπτιδάση και από τρoνσγλυκοζιδάσες, ένζυμα που συνενώνουν τις σακχαρικές μονάδες του βακτηριακού τείχους για να σχηματίσουν τις πολυσακχαριδικές αλυσίδες. Σαν αποτέλεσμα, ούτε οι διασταυρώσεις των πεπτιδικών αλυσίδων ανά δύο λαμβάνουν χώρα αλλά ούτε και οι πολυσακχαριδικές αλυσίδες ολοκληρώνονται. Το βακτηριακό τείχος παραμένει εξαιρετικά ασταθές και η προσρόφηση νερού οδηγεί σε λύση του βακτηρίου. Συγγενείς ενώσεις (π.χ. η φυσική Teicoplanin και η συνθετική LY333328) δρουν με παρόμοιο τρόπο, υποβοηθούμενες επιπλέον από υδρόφοβα τμήματα του μορίου τους, που επιτρέπουν προσάραξη τους στην πλασματική μεμβράνη και δίνουν έτσι ευκολότερη πρόσβαση στο πεπτιδιο-στόχος, με αντίστοιχη αύξηση δραστηριότητας (η τελευταία μέχρι και 103 φορές!).

Δυστυχώς η δράση της Vancomycin περιορίζεται σε Gram-θετικά βακτήρια. Το μεγάλο μέγεθος και η πολικότητα του μορίου δεν του επιτρέπουν να διαπεράσει την εξωτερική μεμβράνη των Gram-αρνητικών βακτηρίων. Προβλήματα με τη χρήση της Vancomycin έχουν προκύψει με την εμφάνιση ανθεκτικών στο αντιβιοτικό σταφυλόκοκκων (VRSA, 1996) [7] και εντερόκοκκων (VRE, 1989) [8]. Επίμονες εντερικές μολύνσεις σε άτομα με εξασθενημένα ανοσοποιητικά συστήματα (π.χ. ασθενείς με HIV), μπορεί να οδηγήσουν ακόμα και στο θάνατο. Η ανθεκτικότητα προκύπτει σαν αποτέλεσμα προσαρμογής των βακτηρίων, ώστε να αλλάζουν τη δομή του πεπτιδίου-στόχος (ενσωματώνουν D-γαλακτικό οξύ αντί D-αλανίνη) για να μην προσδένει πλέον το αντιβιοτικό. Το πρόβλημα ωστόσο επιλύεται με ανάπτυξη απλοποιημένων αναλόγων της Vancomycin, που διατηρούν το ελάχιστο τμήμα της άκαμπτης δομής που απαιτείται για δράση και παραμένουν αποτελεσματικά απέναντι σε VREs.

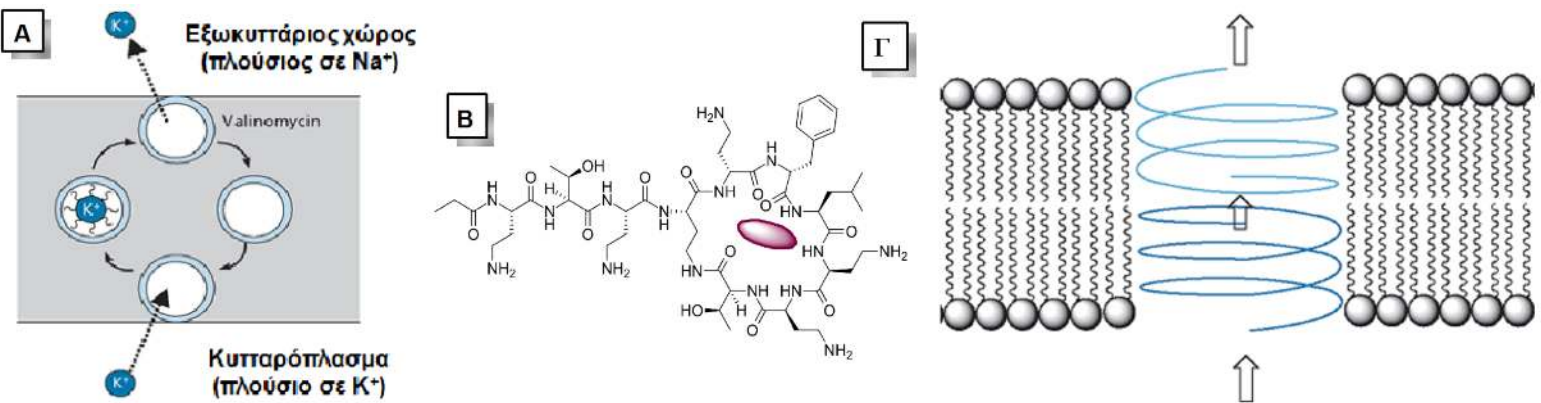
Παρεμβολή με τον ομαλό σχηματισμό του βακτηριακού τείχους εξασφαλίζεται και παρεμποδίζοντας τη βιοσύνθεση των πεπτιδικών συστατικών του, που λαμβάνει χώρα εντός του βακτηρίου, από το αντιβιοτικό D-κυκλοσερίνη. Εξάλλου, η Bacitracin παρεμποδίζει τη

μεταφορά των πεπτιδικών τμημάτων από την εσωτερική στην εξωτερική επιφάνεια της πλασματικής μεμβράνης, ώστε να μην γίνονται ποτέ διαθέσιμα για σχηματισμό τείχους.

Καταστολή σταδίων του βακτηριακού μεταβολισμού. Η πρώτη οικογένεια συνθετικών αντιβακτηριακών με συμπεριφορά “αντιμεταβολίτη” ήταν τα σουλφοναμίδια ή “sulfa-drugs”. Τα σουλφοναμίδια μιμούνται τη δομή του πάρα-αμινοβενζοϊκού οξέος (PABA), του υποστρώματος για το βακτηριακό ένζυμο διϋδροπτεροϊκή συνθετάση. Το ένζυμο αυτό καταλύει το 1ο στάδιο σε μια βιοσυνθετική πορεία 3 σταδίων που οδηγεί στον συμπαραγόντα τετραϋδροφολικό (Εικ. 4), ο οποίος για τα βακτήρια είναι άκρως απαραίτητος για την παραγωγή βάσεων του DNA (πυριμιδινών). Χωρίς τετραϋδροφολικό τα βακτήρια είναι ανίκανα να διαιρεθούν. Πράγματι, ανταγωνιζόμενα (αντιστρεπτά) το PABA, τα σουλφοναμίδια καταστέλλουν τη διϋδροπτεροϊκή συνθετάση, πράγμα που οδηγεί σε βακτηριοστατική δράση. Ενώ δεν σκοτώνουν τα βακτήρια, καθυστερούν τον πολλαπλασιασμό τους μέχρι το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενούς να αντιδράσει για να εξολοθρευτεί τον “εισβολέα”. Τα ανθρώπινα κύτταρα δεν επηρεάζονται, αφού παίρνουν φολικούς συμπαραγόντες από τη διατροφή και επομένως δεν διαθέτουν το ένζυμο διϋδροπτεροϊκή συνθετάση. Σουλφοναμίδια με βελτιωμένες φαρμακοκινητικές ιδιότητες παρήχθησαν με “fine-tuning” του υποκαταστάτη R στο σουλφοναμίδιο.

Εντούτοις, τα σουλφοναμίδια στην πορεία αποδείχθηκαν ιδιαίτερα τοξικά λόγω βλαβερών προϊόντων μεταβολισμού τους στο σώμα και επικίνδυνα λόγω αλλεργιών. Επίσης, η εκτεταμένη χρήση τους οδήγησε σε βακτήρια με ανθεκτικότητα, τα οποία είτε υπερπαραγουν το ένζυμο-στόχος και απαιτούν αυξανόμενες δόσεις του φαρμάκου, είτε αλλάζουν τη δομή του ενεργού του κέντρου για να μην αναγνωρίζει πλέον το σουλφοναμίδιο.

Σήμερα η χρήση σουλφοναμιδίων έχει σημαντικά περιοριστεί και σε κάποιο βαθμό έχουν αντικατασταθεί από τις σουλφόνες, συγγενείς ενώσεις με ίδιο μηχανισμό δράσης και πολύ λιγότερα προβλήματα. Εξάλλου, συνδυασμένες θεραπείες περιλαμβάνουν χορήγηση βελτιωμένων σουλφοναμιδίων μαζί με Trimethoprim, ένα άλλο βακτηριοστατικό που καταστέλλει το 3ο στάδιο στη βιοσύνθεση τετραϋδροφολικού (καταστολή διϋδροφολικής αναγωγής). Διπλή στόχευση στο ίδιο μονοπάτι αυξάνει την ικανότητα δράσης in vitro (απαιτώντας ταυτόχρονα μικρότερες δοσολογίες), αν και αυτό δεν μεταφράζεται πάντα σε in vivo αποτελεσματικότητα [9]. Το trimethoprim παρουσιάζει εξαιρετική εκλεκτικότητα για τη βακτηριακή διϋδροφολική



Εικόνα 5. Αντιβιοτικά που διακόπτουν τη δομή και τις λειτουργίες των πλασματικών μεμβρανών. (Α) Η βαλινομυκίνη είναι ιονοφόρο κυκλοπεπτίδιο που μεταφέρει ιόντα καλίου από το εσωτερικό του βακτηρίου στον εξωκυττάριο χώρο και διαταράσσει την ιοντική ισορροπία. (Β) Η πολυμυξίνη Β διαθέτει κοιλότητα που μπορεί να μεταφέρει πολύτιμους δομικούς λίθους στο εξωτερικό, παρουσιάζοντας σημαντική εκλεκτικότητα για βακτηριακές μεμβράνες. (Γ) Η γραμμισιδίνη Α σχηματίζει κανάλια στη μεμβράνη, όπου διαρρέουν πολύτιμα συστατικά.

αναγωγία, αφού η ανθρώπινη είναι εξελικτικά διαφοροποιημένη.

Επίδραση στην πλασματική μεμβράνη. Τα περισσότερα αντιβακτηριακά με στόχο την πλασματική μεμβράνη έχουν αμφιφιλικό χαρακτήρα [10]. Αυτό τους εξασφαλίζει την ικανότητα να διεισδύουν στις μεμβράνες και να έρχονται σε ευνοϊκή επαφή με τα λιπίδια μέσω του υδρόφοβου τμήματός τους, ενώ ταυτόχρονα μια άλλη, περισσότερο πολική επιφάνειά τους, τους επιτρέπει αλληλεπίδραση με ιόντα, μικρά πολικά δομικά συστατικά του κυττάρου και μόρια νερού. Οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις επιτρέπουν αλλοίωση της δομής και των λειτουργιών της μεμβράνης, ενώ οι πολικές αλληλεπιδράσεις επιτρέπουν μεταφορά πολύτιμων συστατικών εκτός κυττάρου και απώλειά τους, ώστε τελικά το βακτήριο να πεθαίνει.

Τα φυσικά ιονοφόρα είναι πολυτοπικοί συμπλοκοποιητές μεταλλοϊόντων. Ο συνδυασμός κατάλληλου μεγέθους κοιλότητας πρόσδεσης του ιόντος και της ικανότητας αποδιαλύτως του, εξασφαλίζουν σε κάθε ιονοφόρο αυξημένη εκλεκτικότητα για συγκεκριμένο ιόν. Π.χ. το κυκλοπεπτίδιο βαλινομυκίνη, με εκλεκτικότητα για ιόντα K⁺, μεταφέρει το ιόν από το εσωτερικό του βακτηρίου (υψηλή συγκέντρωση) στον εξωκυττάριο χώρο (χαμηλή συγκέντρωση) (Εικ. 5Α). Η διατάραξη της ιοντικής ισορροπίας διακόπτει βασικές λειτουργίες και σκοτώνει το βακτήριο. Δυστυχώς η βαλινομυκίνη δεν διακρίνει ανάμεσα σε βακτήριο και ανθρώπινα κύτταρα, πράγμα που περιορίζει σημαντικά τη χρήση της, αλλά δεν παύει να αποτελεί πρότυπο για περαιτέρω εξέλιξη.

Αντίθετα, η πολυμυξίνη Β (Εικ. 5Β), ένα πολυπεπτιδικό αντιβιοτικό που προσδένει και μεταφέρει μικρά πολικά μόρια (π.χ. νουκλεοτίδια) διαμέσω της πλασματικής μεμβράνης, παρουσιάζει πολύ μεγάλη εκλεκτικότητα στην αναγνώριση των βακτηριακών μεμβρανών, αλλά όχι εκείνων των ανώτερων οργανισμών. Δεδομένου ότι σε αυτή την περίπτωση το βακτήριο στερείται πολύτιμα συστατικά απαραίτητα για την επιβίωσή του, η δράση της πολυμυξίνης Β είναι ιδιαίτερα

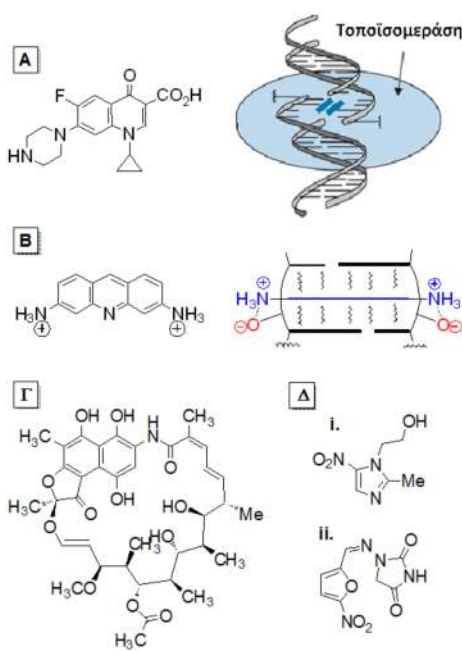
υποσχόμενη, αν και ο ακριβής μηχανισμός που αποτελεί τη βάση της εκλεκτικότητας της δεν είναι ακόμα πλήρως κατανοητός.

Με παρόμοια φιλοσοφία, η γραμμισιδίνη Α, ένα φυσικό γραμμικό πεπτίδιο με υδρόφοβες πλευρικές ομάδες, σχηματίζει πόρους στην πλασματική μεμβράνη, για να επιτρέψει τη διαφυγή ιόντων και πολύτιμων συστατικών, πράγμα που προκαλεί θάνατο του βακτηρίου (Εικ. 5Γ). Εξάλλου, τεχνητά μακροκυκλικά πεπτίδια που αυτοσυναρμολογούνται σε “νανοσωλήνες-δολοφόρους”, φιλοδοξούν να κερδίσουν μια ξεχωριστή θέση στην κατηγορία αυτή.

Τέλος, κάποια κυκλικά λιποπεπτίδια έχουν επιδείξει ικανότητα να διακόπτουν τη δομή και βασικές λειτουργίες που συμβαίνουν στις πλασματικές μεμβράνες των βακτηρίων.

IV. Διακοπή βακτηριακής αντιγραφής και μεταγραφής

Οι κινολόνες και φθοροκινολόνες, ευρέως χρησιμοποιούμενες ενάντια σε λοιμώξεις του ουροποιητικού συστήματος αλλά και σε λοιμώξεις όπου άλλες κατηγορίες αντιβιοτικών αποδεικνύονται αναποτελεσματικές, σταθεροποιούν DNA που έχει αποκόψει από ένζυμα της οικογένειας των τοποϊσομερασών/λιγασών. Τέτοια ένζυμα εμπλέκονται στη διαδικασία ελίκωσης και αποελίκωσης του DNA (το DNA στους πυρήνες των κυττάρων δεν βρίσκεται σε εκτεταμένη αλλά σε πακεταρισμένη/υπερελικομένη μορφή!). Οι τοποϊσομεράσες κόβουν αλυσίδες ή/και διπλές έλικες DNA σε κάποια σημεία τους και αργότερα τις επανασυγκολλούν, με σκοπό να επιτρέψουν γρήγορη αλληλομετατροπή ελικομένης και αποελικομένης μορφής, όταν και όπου χρειάζεται, και κυρίως πριν από την αντιγραφή ή τη μεταγραφή του DNA. Οι (φθορο)κινολόνες έχουν ικανότητα πρόσδεσης πάνω σε κομμένο DNA, όπου η τοποϊσομεράση αναμένει προσαρτημένη για την επανασυγκόλληση (Εικ. 6Α). Αυτή η “σύλληψη” του συμπλόκου DNA-τοποϊσομεράσης αποτρέπει την επανασυγκόλληση της αλυσίδας και την απελευθέρωση του ενζύμου. Το αποτέλεσμα



Εικ. 6: Αντιβιοτικά που διακόπτουν τις διαδικασίες της βακτηριακής αντιγραφής ή/και μεταγραφής. (Α) Ciprofloxacin, μια φθοροκινολόνη, και σταθεροποίηση του συμπλόκου DNA-τοποϊσομεράσης. Μόρια της φθοροκινολόνης απεικονίζονται σε σκούρο μπλε εντός της διπλής έλικας. (Β) Προφλαβίνη, το πρότυπο μέσο παρεμβολής, μεταξύ ζευγών βάσεων στο DNA, με τις πλευρικές αμινομάδες να αλληλεπιδρούν με το σακχαροφωσφορικό σκελετό. Η παρεμβολή αλλοιώνει τη δομή του DNA και αποτρέπει αναγνώριση από ένζυμα. (Γ) Rifamycin B, ένα ισχυρό αντιβιοτικό που χρησιμοποιήθηκε ενάντια σε ανθεκτική σε άλλα αντιβιοτικά φυματίωση. Προσδένει μια αλυσίδα της βακτηριακής RNA πολυμεράσης και μπλοκάρει τη μεταγραφή. (Δ) Νιτροενώσεις που ελευθερώνουν ρίζες και στην παρουσία μοριακού οξυγόνου διασπών τον σκελετό του DNA.

είναι ότι η αντιγραφή ή μεταγραφή μπλοκάρεται και το βακτήριο με κατεστραμμένο DNA δεν διαιρείται και τελικά πεθαίνει. Η παρουσία του φθορίου βελτιώνει σημαντικά την πρόσληψη του αντιβιοτικού από τα βακτήρια και αυξάνει το εύρος δράσης για να περιλάβει αρκετά ανθεκτικά Gram-θετικά και Gram-αρνητικά βακτήρια [11]. Νέας γενεάς φθοροκινολόνες εισάγουν επιπρόσθετους δακτυλίους που προσδίδουν εκλεκτικότητα προς το βακτηριακό DNA, ώστε να περιορίζουν ανεπιθύμητες παρενέργειες.

Οι αμινοακρινιδίνες (π.χ. προφλαβίνη), επίπεδα πολυαρωματικά μόρια, μπορούν να παρεμβάλλονται ανάμεσα σε διαδοχικά ζεύγη βάσεων στο DNA (Εικ. 6B). Η παρεμβολή οδηγεί σε αισθητή αλλοίωση της 3D-δομής του τελευταίου και παρεμποδίζει την αναγνώριση του από ένζυμα που απαιτούνται για ομαλή διεξαγωγή της αντιγραφής και της μεταγραφής. Οι δύο λειτουργίες διακόπτονται και το βακτήριο δεν καταφέρνει να επιβιώσει. Επειδή τα μέσα παρεμβολής αυτού του τύπου δεν διακρίνουν ανάμεσα σε βακτηριακό και ανθρώπινο DNA, η τοξικότητα τους είναι υψηλή, και η χρήση τους περιορίζεται σε περιθάλψη επιφανειακών τραυμάτων. Εντούτοις, προσήκη επιπλέον τμημάτων στην περιφέρειά τους ενδέχεται να οδηγήσει σε πιο εκλεκτικά ανάλογα.

Οι Rifamycins είναι υποσχόμενα αντιβιοτικά φυσικής προέλευσης που προσδένονται στην DNA-εξαρτημένη RNA-πολυμεράση σε Gram-θετικά βακτήρια, παρεμποδίζοντας την έναρξη της μεταγραφής (Εικ. 6Γ). Παρουσιάζουν μεγάλη εκλεκτικότητα, γιατί η πρόσδεση τους λαμβάνει χώρα σε μια πεπτιδική αλυσίδα της βακτηριακής RNA-πολυμεράσης η οποία απουσιάζει από το αντίστοιχο ένζυμο των ευκαρυωτικών οργανισμών.

Αντιβιοτικά-νιτροενώσεις (όπως π.χ. οι νιτροϊμιδαζόλες και η nitrofurantoin) (Εικ. 6Δ, i-ii) έχουν υψηλή τοξικότητα και χαμηλή εκλεκτικότητα, αφού οι νιτροομάδες ανάγονται μέσα στα κύτταρα και ελευθερώνουν ρίζες. Σε συνδυασμό με ατμοσφαιρικό οξυγόνο αυτές προκαλούν τη διάσπαση αλυσίδων DNA και θάνατο του βακτηρίου.

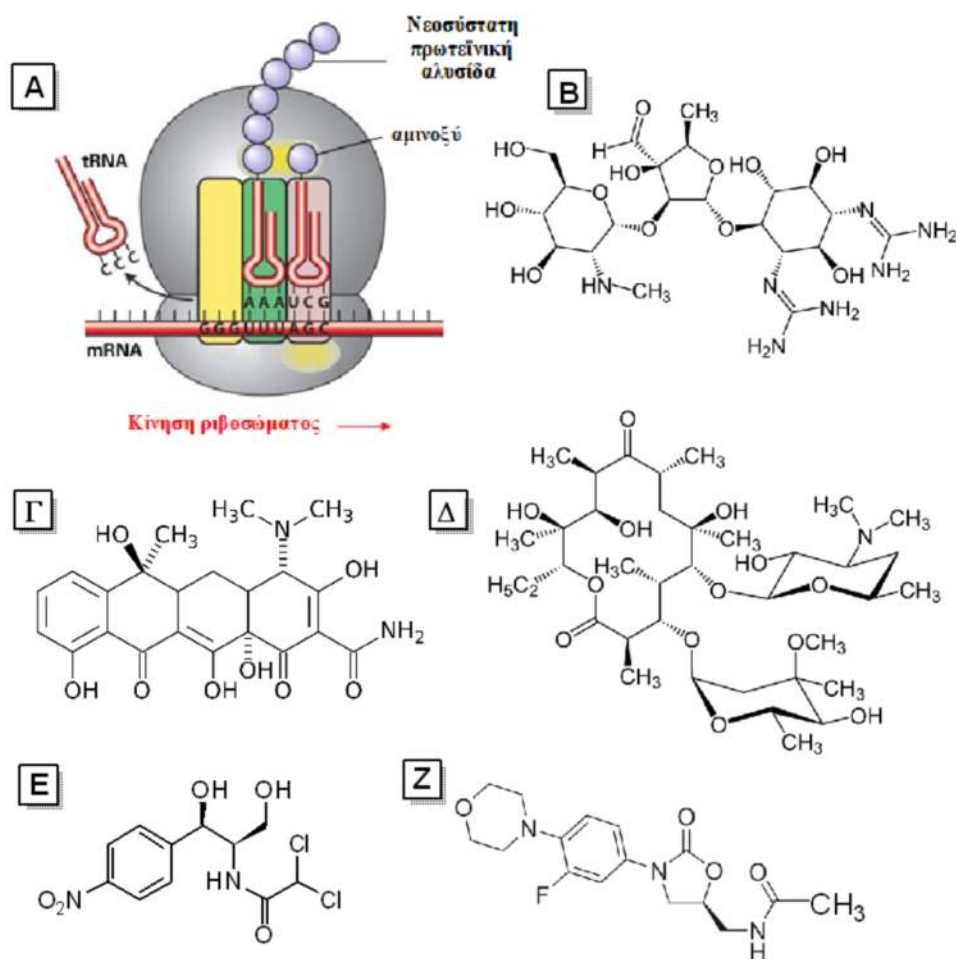
Διακοπή βακτηριακής μετάφρασης (πρωτεϊνσύνθεσης). Διάφορες οικογένειες αντιβιοτικών έχουν ως στόχο τη μετάφραση, το στάδιο παραγωγής των βακτηριακών πρωτεϊνών. Η πρωτεϊνσύνθεση λαμβάνει χώρα στην επιφάνεια του ριβοσώματος με τη συμμετοχή μορίου mRNA (ο φορέας της γενετικής πληροφορίας) και μορίων tRNA (οι μεταφορείς αμινοξέων, των δομικών λίθων των πρωτεϊνών) (Εικ. 7Α). Αντιβιοτικά που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία δύνανται να διακόψουν διάφορα στάδια της διαδικασίας [12]. Επειδή το

βακτηριακό ριβόσωμα είναι εξελικτικά διαφοροποιημένο σε σχέση με εκείνο των ευκαρυωτικών οργανισμών, τέτοιου τύπου αντιβιοτικά παρουσιάζουν μεγάλη εκλεκτικότητα προς το πρώτο. Περαιτέρω εκλεκτικότητα εξασφαλίζεται λόγω γρηγορότερου ρυθμού εισόδου των φαρμάκων στα βακτηριακά κύτταρα σε σύγκριση με τα ευκαρυωτικά.

Τα αμινογλυκοζιδια (π.χ. στρεπτομυκίνη) (Εικ. 7B) είναι υδατανθρακικές δομές που περιέχουν αμινομάδες (θετικά φορτισμένες σε φυσιολογικές συνθήκες). Η παρουσία τους βελτιώνει την ικανότητα των φαρμάκων να διαπερνούν τις εξωτερικές μεμβράνες των Gram-αρνητικών βακτηρίων, εκμεταλλευόμενες αρνητικά φορτισμένα συστατικά των μεμβρανών τα οποία και επαναδιευθετούν (μέσω ιοντικών επαφών) για να βοηθήσουν τα ίδια τα φάρμακα στη διέλευσή τους. Αφού αναπτυχθεί μεγάλη τοπική συγκέντρωση του φαρμάκου στο εσωτερικό του βακτηρίου, αυτό προσδένεται στη μικρή υπομονάδα του ριβοσώματος και παρεμποδίζει την “ανάγνωση” της αλληλουχίας του mRNA. Η συνδυασμένη δράση τους στο ριβόσωμα και στις μεμβράνες σκοτώνει το βακτήριο.

Οι τετρακυκλίνες (Εικ. 7Γ) είναι ευρέως φάσματος βακτηριοστατικά. Μαζί με τις πενικιλίνες είναι τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα από τους γιατρούς. Οι τετρακυκλίνες δρουν αποτελεσματικά και ενάντια στο παράσιτο της μαλάριας. Εισέρχονται στα Gram-αρνητικά βακτήρια διαμέσω πορινών της εξωτερικής μεμβράνης, ενώ διαπερνούν και την πλασματική μεμβράνη με χρήση κάποιου εξαρτημένου από το pH μεταφορέα. Τα βακτηριακά κύτταρα έχουν μεγαλύτερη τάση συσσώρευσης τους από τα ευκαρυωτικά κύτταρα, πράγμα που τους εξασφαλίζει εκλεκτικότητα. Προσδένονται στη μικρή ριβοσωμική υπομονάδα και παρεμποδίζουν την πρόσδεση μορίων tRNA, εμποδίζοντας έτσι την εισαγωγή νέων δομικών λίθων στην πρωτεΐνη. Ανθεκτικά βακτήρια στις τετρακυκλίνες έχουν προκύψει εξαιτίας συστηματικής τους χρήσης εναντίον μολύνσεων σε ζώα και σαν πρόσθετα σε ζωοτροφές.

Τα μακρολίδια (π.χ. ερυθρομυκίνη) (Εικ. 7Δ) είναι μακροκυκλικές λακτόνες φυσικής προέλευσης, με σάκχαρα στην περιφέρεια του μορίου τους. Θεωρούνται ιδιαίτερα ασφαλή αντιβιοτικά. Ο στόχος τους είναι η μεγάλη ριβοσωμική υπομονάδα, όπου με πρόσδεση τους διακόπτουν την προσθήκη νέων αμινοξέων στη μερικώς συντεθημένη πρωτεϊνική αλυσίδα. Κάποια απενεργοποιούνται κατά τη διέλευση από το στομάχι, πράγμα που αντιμετωπίζεται με χρήση προστατευτικού πολυμερούς περιβλήματος που διασπάται για να ελευθερώσει το φάρμακο μόνο όταν αυτό φτάσει στο έντερο.



Εικόνα 7. (Α) Απεικόνιση βακτηριακής πρωτεϊνοσύνθεσης στο ριβόσωμα (γκρίζο) με συμμετοχή mRNA και μορίων tRNA. (Β)-(Ζ) Δομές αντιβιοτικών που διακόπτουν τη βακτηριακή πρωτεϊνοσύνθεση: (Β) Στρεπτομυκίνη, ένα αμινογλυκοζίδιο που αποτέλεσε την πρώτη θεραπεία κατά της φυματίωσης. (Γ) Τετρακυκλίνη, ένα βακτηριοστατικό ευρέως φάσματος, με δράση κατά του βακτηρίου της χολέρας και του παρασίτου της μαλάριας. (Δ) Ερυθρομυκίνη, μια μακρολακτόνη. (Ε) Χλωραμφενικόλη, ένα νιτρομένο αντιβιοτικό ευρέως φάσματος που χρησιμοποιείται κλινικά σε αναπτυσσόμενες χώρες. (Ζ) Linezolid, μια οξαζολιδινόνη.

Εναλλακτικά, συνθετικά ανάλογα με μεγαλύτερους δακτυλίους και αυξημένη σταθερότητα μπορούν να χρησιμοποιηθούν. Με αντίστοιχο μηχανισμό με τα μακρολίδια δρα και η κατά πολύ τοξικότερη (λόγω νιτροομάδας) χλωραμφενικόλη (Εικ. 7Ε), όπως επίσης και τα λινκοσαμίδια και άλλου τύπου μακρολακτόνες. Τέλος, οι οξαζολιδινόνες (Εικ. 7Ζ) είναι συνθετικά αντιβακτηριακά που παρεμποδίζουν την έναρξη της πρωτεϊνοσύνθεσης, με το να αποτρέπουν σχηματισμό του πλήρους ριβοσώματος από τις δύο του υπομονάδες.

ανθεκτικότητες! Η αποτελεσματική αντιμετώπιση νέων ανθεκτικών σειρών βακτηρίων, για τα οποία προϋπάρχοντα μέσα αποδεικνύονται ανεπαρκή, επιβάλλει εφαρμογή των γνώσεων και στρατηγικών που έχουν συσσωρευτεί από τη μέχρι σήμερα φαρμακευτική εμπειρία με τα αντιβιοτικά, συνέχιση των προσπαθειών ανακάλυψης νέων αντιβιοτικών από τη φύση ή από συνθετικές μοριακές συλλογές, και πάνω απ' όλα επιλογή νέων βακτηριακών βιομοριακών στόχων για αντιβιοτική παρέμβαση!

Στο παρόν άρθρο έχουμε επιχειρήσει μια διεξοδική συζήτηση των υφιστάμενων κατηγοριών αντιβιοτικών και των ποικίλων μηχανισμών δράσης τους. Έχουμε επίσης περιγράψει πώς ο φαρμακευτικός σχεδιασμός λαμβάνει υπόψη πραγματικά προβλήματα που σχετίζονται με την πρόσβαση του αντιβιοτικού στο στόχο, τη βιοδιαθεσιμότητα του, την όσο γίνεται πιο εκλεκτική δράση του, τον περιορισμό της τοξικότητας και την υπερκέρωση εμποδίων που έχουν να κάνουν με ανθεκτικότητες που αναπτύσσουν τα βακτήρια. Ο τελευταίος παράγοντας είναι αλληλένδετος με τη συχνότητα χρήσης ενός αντιβιοτικού, και επομένως ανάγκη για νέες αντιβακτηριακές θεραπείες αναμένεται να υπάρξει ασταμάτητα ενόσω προκύπτουν νέες

Βιβλιογραφία

- [1] S. A. Waksman, Mycologia (1947), 39(5): 565.
- [2] R. I. Aminov, Front. Microbiol. (2010), 1, 134.
- [3] World Health Organisation (WHO) Website, "Antimicrobial Resistance", Fact Sheet #194, Updated May 2013, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>
- [4] J. D. Pitout, C. C. Sanders, W. E. Sanders Jr., Am. J. Med. (1997), 103, 51.
- [5] E. L. Miller, J. Midwifery & Women's Health, (2002), 47(6), 426.

[6] D. Gordon, (2010), "Amoxicillin–Clavulanic Acid (Co-Amoxiclav)". In M. L. Grayson et al (eds). *Kucers' the Use of Antibiotics: a Clinical Review of Antibacterial, Antifungal, Antiparasitic and Antiviral Drugs*. London: Hodder Arnold/ASM Press. pp. 193–4.

[7] T. L. Smith, M. L. Pearson, K. R. Wilcox, C. Cruz, M. V. Lancaster, B. Robinson-Dunn, F. C. Tenover, M. J. Zervos, J. D. Band, *New Engl. J. Med.* (1999), 340(7), 493.

[8] A. H. Uttley, C. H. Collins, J. Naidoo, R. C. George, *Lancet* (1988), 1(8575-6), 57.

[9] W. Brumfitt, J. M. Hamilton-Miller, *J. Chemother.* (1993), 5(6), 465.

[10] K. Bush, *Rev. Sci. Tech.* (2012), 31(1), 43.

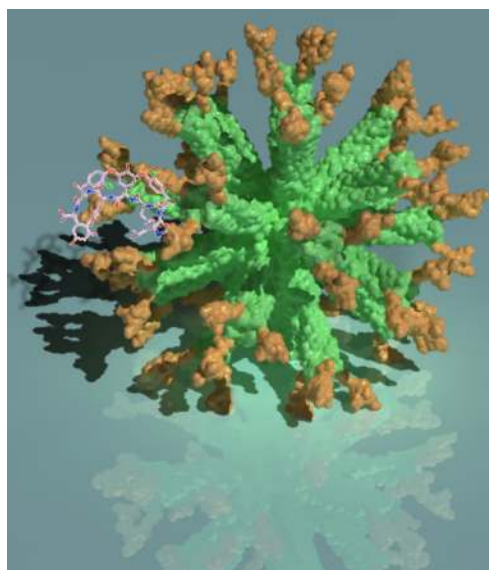
[11] G. G. Zhanel, A. Walkty, L. Vercaigne, J. A. Karlowsky, J. Embil, A. S. Gin, D. J. Hoban, *Can. J. Infect. Dis.* (1999), 10(3), 207.

[12] T. Lambert, *Rev. Sci. Tech. Off. Int. Epiz.* (2012), 31(1), 57.

2007) και στο *Imperial College του Λονδίνου* (2007-2010), εργάστηκε ως *Λέκτορας στη Φαρμακευτική και Χημεία στο Πανεπιστήμιο Kingston, Ηνωμένο Βασίλειο* (2010-2011). Από τον *Αύγουστο του 2011* είναι *Λέκτορας στην Οργανική Χημεία στο Πανεπιστήμιο Κύπρου*.

Σχετικά για τον Συγγραφέα

Ο *Σάββας Γεωργιάδης* γεννήθηκε στη *Λευκωσία*. Έλαβε το *Πτυχίο του στη Χημεία* (2001) από το *Πανεπιστήμιο Κύπρου* και το *Διδακτορικό του στην Οργανική Χημεία*, με ειδικότητα την *Οργανική Σύνθεση και Χημική Βιολογία*, από το *Πανεπιστήμιο Harvard των Η.Π.Α.* (2006). Μετά από μεταδιδακτορική έρευνα στο *Scripps Research Institute, Καλιφόρνια* (2006-



Η φαρμακευτική αλλεργία αποτελεί μια σοβαρότατη ανεπιθύμητη ενέργεια για τους ασθενείς, ενώ πολλές φορές αποτελεί σπαζοκεφαλιά για τους ιατρούς όταν έρχονται αντιμέτωποι με περιστατικά όπου οι ασθενείς δεν είναι δυνατόν να λάβουν το κατάλληλο αντιβιοτικό. Δυο συνήθεις κατηγορίες αντιβιοτικών είναι οι πενικιλίνες και οι κεφαλοσπορίνες, οι οποίες ωστόσο παρουσιάζουν αλλεργίες και μάλιστα διασταυρούμενες μεταξύ τους.

Χρήση αντιβιοτικών και συσχέτιση διασταυρούμενων αλλεργιών πενικιλινών και κεφαλοσπορινών

Σπύρος Θεοχάρους και Μαρίνα Μαρκίδου, Κλάδοι Βοηθών (Τεχνικών) Φαρμακείου και Ιατρικών Επισκεπτών, KES College, 1055 Λευκωσία
E.Mail: pharmacy.technician@kes.ac.cy, medical.representatives@kes.ac.cy,
Μάρτιος 2014



Σήμερα είναι ευρέως διαδεδομένο και αποδεκτό ότι οι άνθρωποι που παρουσιάζουν αλλεργία στην πενικιλίνη, έχουν πολύ μεγάλες πιθανότητες να παρουσιάζουν διασταυρούμενη αλλεργία στις κεφαλοσπορίνες. Η αρχική και λογική αιτιολόγηση αυτής της διασταυρούμενης αλλεργίας ήταν ο κοινός β-λακταμικός δακτύλιος που φέρουν στο μόριο τους τα αντιβιοτικά των δύο ομάδων όπως αυτός υποδεικνύεται στις γενικές χημικές δομές των Εικόνων 1 και 2. Ο θειαζονικός δακτύλιος που περιέχουν τα δυο μόρια είναι διαφορετικός ως προς το μέγεθος, το διπλό δεσμό που περιέχει στις κεφαλοσπορίνες καθώς και η πλευρική ομάδα R2.

οι νεότερες έχουν διαφορετικά δομικά χαρακτηριστικά στην πλευρική ομάδα R, μειώνοντας επομένως τις πιθανότητες για αλλεργία.

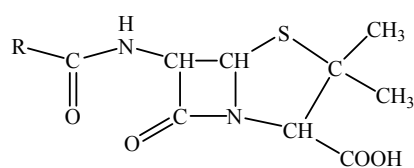
Θα πρέπει επίσης να αναφερθεί πως αν η αλλεργία δεν είναι τύπου I, δηλαδή αναφυλαξία, ούτε σοβαρή αντίδραση τύπων II, III ή IV, συνεκτιμώντας φυσικά τον συνολικό κίνδυνο, συστήνεται στον ιατρό με τα νεότερα δεδομένα να συνταγογραφήσει κεφαλοσπορίνη αντί για ένα άλλο ευρέως φάσματος αντιβιοτικό. Αυτό καταδεικνύει τις εκρηκτικές διαστάσεις που έχει πάρει το πρόβλημα της ανθεκτικότητας των μικροβίων.

Οι αρχικές μελέτες που έγιναν έδειχναν πως η πιθανότητα διασταυρούμενης αλλεργίας ανέρχεται σε 10%, δηλαδή 1 στους 10 ανθρώπους με αλλεργία στη πενικιλίνη εμφανίζει ταυτόχρονα αλλεργία και στις κεφαλοσπορίνες. Εξαιτίας του ίδιου μηχανισμού δράσης, όπως φαίνεται στην Εικόνα 3, οι επιστήμονες ισχυροποίησαν τη συσχέτιση των διασταυρούμενων αλλεργιών με την παρουσία του β-λακταμικού δακτύλιου στις πενικιλίνες και τις κεφαλοσπορίνες.

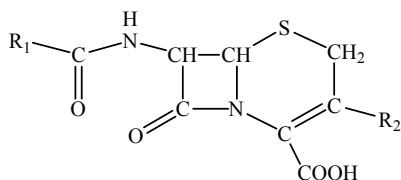
Εδώ θα πρέπει να σημειωθεί πως η Κύπρος συγκαταλέγεται στις Ευρωπαϊκές χώρες με τα υψηλότερα ποσοστά μικροβιακής αντοχής και βρίσκεται ανάμεσα στις πρώτες χώρες στη συνολική κατανάλωση αντιμικροβιακών παραγόντων. Οι λοιμώξεις από πολυανθεκτικά παθογόνα αποτελούν καθημερινή πραγματικότητα και για τα κυπριακά δεδομένα και καθιστούν επιτακτική την ανάγκη λήψης αποτελεσματικών μέτρων για την πρόληψη και τον έλεγχο τους.

Η σωστή χρήση των αντιμικροβιακών παραγόντων δεν εξαρτάται μόνο από τους επαγγελματίες υγείας αλλά και από το ευρύ κοινό το οποίο θα πρέπει να έχει κατά νου πως: 1. Τα αντιβιοτικά είναι χημικές ουσίες που χορηγούνται για την αντιμετώπιση βακτηριακών και όχι ιογενών λοιμώξεων που προσβάλλουν τον ανθρώπινο οργανισμό. (δεν είναι αποτελεσματικά στο κοινό κρυολόγημα και την γρίπη).

2. Η κατάχρηση των αντιβιοτικών οδηγεί σε μειωμένη αποτελεσματικότητα τους ειδικά όταν χορηγούνται άσκοπα.



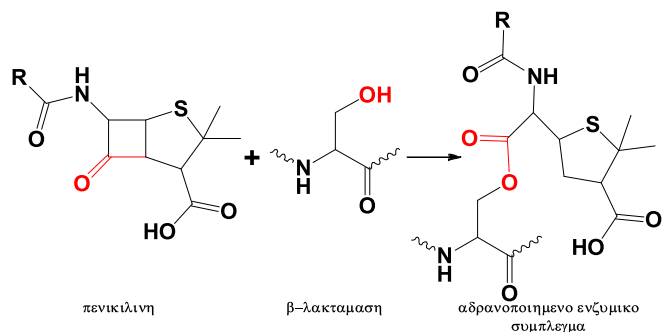
Εικόνα 1. Η γενική χημική δομή των πενικιλινών.



Εικόνα 2. Η γενική χημική δομή των κεφαλοσπορινών

Υπάρχουν όμως μεταγενέστερα δεδομένα τα οποία εξηγούν καλύτερα και διευκρινίζουν τις περιπτώσεις στις οποίες μπορεί να εμφανιστεί διασταυρούμενη αλλεργία. Τα δεδομένα αυτά συσχετίζουν τη διασταυρούμενη αλλεργία με την ομοιότητα της πλευρικής ομάδας R της αμιδικής ομάδας που συνδέεται με το β-λακταμικό δακτύλιο.

Όπως φαίνεται από τον Πίνακα 1 η διασταυρούμενη αλλεργία αφορά κυρίως τις πενικιλίνες της πρώτης και δεύτερης γενιάς, ενώ



Εικόνα 3. Ο τρόπος δράσης των β-λακταμικών αντιβιοτικών.

3. Η αντοχή των μικροβίων στα αντιβιοτικά, λόγω της αλόγιστης χρήσης τους, καθιστά δυσχερή την αντιμετώπιση των λοιμώξεων που οφείλονται σε ανθεκτικά βακτήρια και αυτό αποτελεί το μεγαλύτερο πρόβλημα της δημόσιας υγείας.

4. Η χρήση αντιβιοτικών θα πρέπει να γίνεται πάντα μετά από συμβουλή του γιατρού και ακολουθώντας πάντα τις οδηγίες που μας δόθηκαν.

Τα αντιβιοτικά δεν είναι καραμέλες και η ορθολογική χρήση τους μπορεί να περιορίσει σε σημαντικό βαθμό την μικροβιακή αντοχή που αναπτύσσεται όλο και περισσότερο στις μέρες μας.

Βιβλιογραφία

1. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003;68(9):1781-1789
2. DePestel DD, Benninger MS, Dazinger L et al. Cephalosporin use in treatment of patients with penicillin allergies. *J Am Pharm Assoc* 2008;48:530-540
3. Dickson SD, Salazar KC. Diagnosis and management of immediate hypersensitivity reactions to cephalosporins. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2013;45:131-142
4. Solensdy R, Khan Da. Drug allergy: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:273-278

Σχετικά με τους Συγγραφείς

Ο Σπύρος Θεοχάρους είναι ο Υπεύθυνος του Κλάδου Βοηθών (Τεχνικών) Φαρμακείου και καθηγητής Χημείας στο KES College. Έχει σπουδάσει Χημεία στο Πανεπιστήμιο Κύπρου, είναι κάτοχος MBA από το MIM με ερευνητικό ενδιαφέρον στην παραγωγικότητα χημικού εργαστηρίου, έχει μεταπτυχιακό δίπλωμα από το Ανοικτό Πανεπιστήμιο Ελλάδος στην κατάλυση και προστασία περιβάλλοντος με ερευνητικό ενδιαφέρον στην παραγωγή αποξυγονωμένου βιοντίζελ με μη εκλεκτική αποξυγόνωση των φυτικών ελαίων, ενώ έχει και μεταπτυχιακές σπουδές στην Εκπαιδευτική Ηγεσία.



Η Μαρίνα Μαρκίδου είναι Υπεύθυνη του Κλάδου Ιατρικών Επισκεπτών του KES College και καθηγήτρια Φαρμακολογίας. Έχει σπουδάσει Φαρμακευτική στο Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών και στο ίδιο Πανεπιστήμιο ολοκλήρωσε την Μεταπτυχιακή ειδικότητα του Κλινικού Φαρμακοποιού. Επίσης έχει σπουδές στη Διοίκηση Μονάδων Υγείας. Τα ερευνητικά της ενδιαφέροντα περιλαμβάνουν την μέτρηση επιπέδων τοπικών αναισθητικών στο αίμα για μετεγχειρητική αναλγησία καθώς επίσης και την τροποποίηση δόσεων των Φαρμάκων σε ειδικές κατηγορίες ασθενών.



Πίνακας 1: Συσχέτιση πενικιλινών και κεφαλοσπορινών

Penicillin	Amoxicillin	Ampicillin	Penicillin G
	Cefaclor (2 nd generation)	Cefaclor (2 nd generation)	Cefoxitin (2 nd generation)
	Cefadroxil (1 st generation)	Cefadroxil (1 st generation)	Cephalothin (2 nd generation)
Cephalosporin	Cefatrizine (1 st generation)	Cefatrizine (1 st generation)	
	Cefprozil (2 nd generation)	Cefprozil (2 nd generation)	
	Cephalexin (1 st generation)	Cefalexin (1 st generation)	
	Cephadrine (1 st generation)	Cephadrine (1 st generation)	

Γνωρίζετε ότι πολλές από τις ουσίες που χρησιμοποιούνται ως φάρμακα είναι ανόργανες; Γνωρίζετε ότι από τα σημαντικότερα φάρμακα που υπάρχουν και σώζουν καθημερινά ζωές βασίζονται στα πολύτιμα μέταλλα λευκόχρυσο, χρυσό και ασήμι; Γνωρίζετε ότι τα πρώτα φάρμακα που παρασκευάστηκαν από τον Paul Ehrlich τον πατέρα της χημειοθεραπείας ήταν μεταλλοργανικές ενώσεις; Γνωρίζετε ότι πολλά από τα φάρμακα επιδρούν με τα μεταλλικά ιχνοστοιχεία που υπάρχουν στον οργανισμό; Ας κάνουμε μία σύντομη αναδρομή στο ανόργανο φάρμακο.

Ανόργανα Φάρμακα

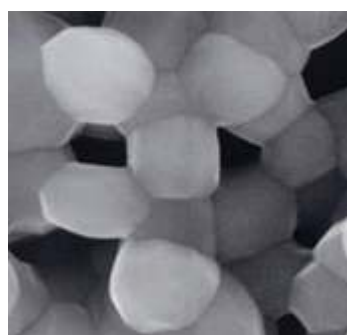
Αναστάσιος Κεραμιδάς, Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Κύπρου, 1678 Λευκωσία
E.Mail:akeramid@ucy.ac.cy, Μάρτιος 2014



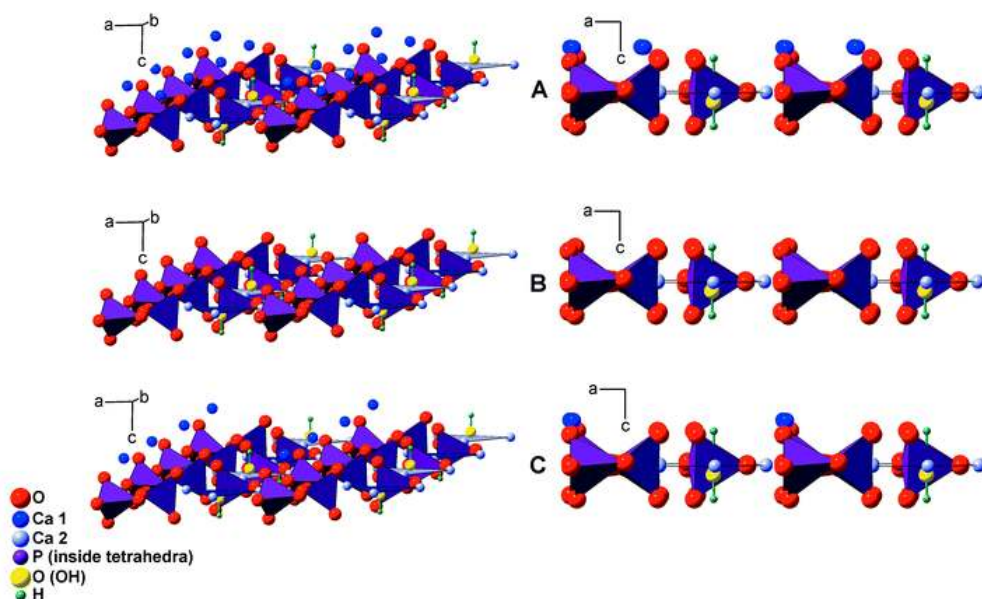
Όταν κάποιος ακούει την λέξη φάρμακα συνήθως σκέφτεται οργανικά μόρια κυρίως από άνθρακα, των οποίων η βιολογική δράση προέρχεται από την αλληλεπίδρασή τους με άλλα οργανικά μόρια του οργανισμού. Όμως αυτό είναι μία λανθασμένη εντύπωση. Ο οργανισμός περιέχει μεγάλες ποσότητες ανόργανων μορίων και στην πραγματικότητα τα περισσότερα σε περιεκτικότητα στοιχεία και μόρια στον οργανισμό του ανθρώπου είναι ανόργανα και όχι οργανικά. Για παράδειγμα τα περισσότερα σε ποσότητα στοιχεία στον οργανισμό είναι το οξυγόνο και το υδρογόνο (στο νερό) και όχι ο άνθρακας. Κάθε ανθρώπινο σώμα περιέχει μεγάλες ποσότητες ασβεστίου και φωσφόρου στο κυριότερο συστατικό των οστών, ένα ορυκτό, τον υδροξυαπατίτη (Εικ. 1), ο οποίος αποτελεί περίπου το 15% του βάρους του σώματος. Ο σίδηρος στο αίμα ενός μέσου ενήλικα ζυγίζει περίπου 2.5 γραμμάρια. Οι πρωτεΐνες διατηρούν την δομή τους με ανόργανα ιόντα όπως μαγνήσιο, ασβέστιο, κάλιο, νάτριο ενώ πολλές από αυτές έχουν στο ενεργό τους κέντρο κάποιο μεταλλοϊόν. Τα ιχνοστοιχεία τα οποία αν και βρίσκονται σε πολύ μικρές ποσότητες, μικρότερες των 0.015

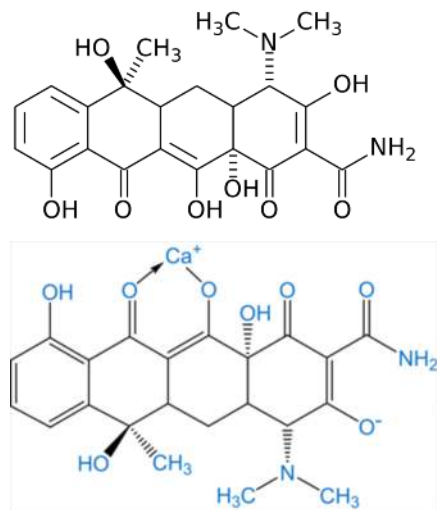
γραμμαρίων, είναι ιδιαίτερα απαραίτητα και μικρές αλλαγές της συγκέντρωσής τους μπορούν να αποδειχτούν θανατηφόρες για τον οργανισμό.

Είναι φανερό ότι τα ανόργανα στοιχεία και ενώσεις παίζουν σημαντικό ρόλο στα βιολογικά συστήματα. Έτσι χορήγηση ανόργανων ή μεταλλοργανικών μορίων ή η απομάκρυνση μεταλλοϊόντων από τον οργανισμό πχ με οργανικά χηλικά αντιδραστήρια έχει ως αποτέλεσμα την βιολογική ανταπόκριση του οργανισμού. Στην πραγματικότητα πολλά οργανικά φαρμακευτικά παρασκευάσματα έχουν άτομα τα οποία αλληλεπιδρούν με ανόργανα μεταλλοϊόντα προκαλώντας θετικά ή αρνητικά για τον οργανισμό αποτελέσματα. Ας πάρουμε για παράδειγμα το αντιβιοτικό τετρακυκλίνη (Εικ. 2). Η τετρακυκλίνη δεσμεύει ισχυρά τα ιόντα ασβεστίου. Όταν γίνει χρήση αυτού του αντιβιοτικού για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα τα δόντια αρχίζουν να μαυρίζουν λόγω της απομάκρυνσης του ασβεστίου από αυτά. Επίσης απαγορεύεται να παίρνει κάποιος το αντιβιοτικό αυτό με τρόφιμα που περιέχουν ασβέστιο όπως γάλα ή τυρί διότι



Εικόνα 1. Ηλεκτρονική μικρογραφία του υδροξο απατίτη $[Ca_5(PO_4)_3(OH)]$ (40 μm) (πάνω) και η κρυσταλλική του δομή από κρυσταλλογραφία ακτίνων X (δεξιά)





Εικόνα 2. Δομή της τετρακυκλίνης (πάνω) και δομή του συμπλόκου της τετρακυκλίνης με ασβέστιο (Ca²⁺) (κάτω).

το ασβέστιο εντάσσεται στο αντιβιοτικό και χάνει την ισχύ του.

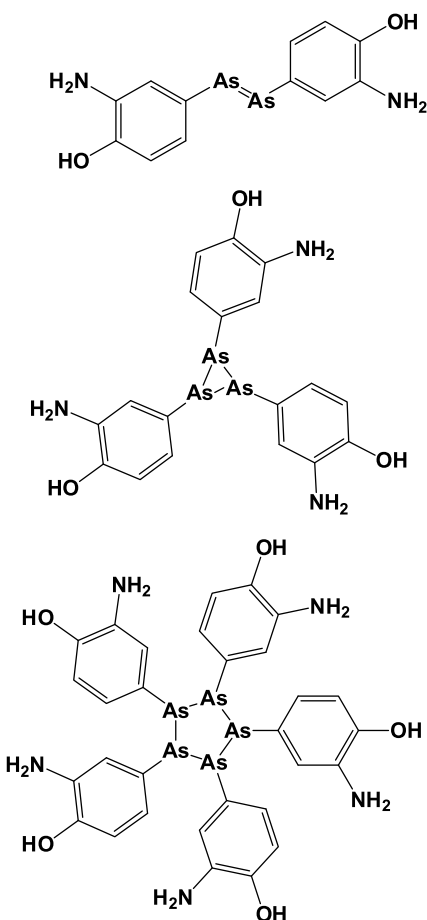
Ας δούμε κάποια από τα σημαντικότερα ανόργανα φάρμακα. Η πρώτη οργανομεταλλική ένωση που χρησιμοποιήθηκε ως φάρμακο ήταν το *Salvarsan* (Εικ. 3). Η ένωση αυτή είναι ένα μίγμα κυκλικών ενώσεων του αρσενικού και παρασκευάστηκε από τον γερμανοεβραίο Paul Ehrlich (1854-1915) (Εικ. 4, 5) τον πατέρα της χημειοθεραπείας. Η ένωση αυτή χρησιμοποιήθηκε για την θεραπεία της Σύφιλης η οποία για εκατοντάδες χρόνια θέριζε την Ευρώπη. Επίσης ονομάστηκε και 606 γιατί ήταν η 606η ένωση που δοκιμάστηκε από τον Ehrlich και τελικά βρέθηκε να έχει αποτέλεσμα. Η ανακάλυψη του φαρμάκου αυτού ήταν πολύ σημαντική για τον πόλεμο εναντίον του βακτηριδίου της σύφιλης (*Treponema pallidum*). Ο μόνος τρόπος θεραπείας της σύφιλης μέχρι τότε ήταν με οργανικές ενώσεις του υδραργύρου, οι οποίες είναι εξαιρετικά τοξικές. Οι ασθενείς μετά από την φοβερή ταλαιπωρία του οργανισμού τους από την χρήση του υδραργύρου, λόγω των τρομερών παρενεργειών των φαρμάκων αυτών, στο τέλος πέθαιναν από δηλητηρίαση.

Η περισσότερο γνωστή ανόργανη ένωση με φαρμακευτικές ιδιότητες είναι το cis-platin. Το cis-platin είναι μία ένωση του λευκοχρύσου η οποία χρησιμοποιείται η ίδια ή τα διάφορα παράγωγά της (Εικ. 6) για την θεραπεία διαφόρων μορφών καρκίνου. Η ένωση αυτή ανακαλύφθηκε κατά τύχη από τον Barnett

Rosenberg (1931-2009) (Εικ. 7) το 1970 σε πειράματα ελέγχου της ανάπτυξης των κυττάρων σε ηλεκτρομαγνητική ακτινοβολία. Τότε παρατήρησε ότι στα ηλεκτρόδια λευκοχρύσου που χρησιμοποιούσε σχηματίζονταν η συγκεκριμένη ουσία η οποία επηρέαζε δραματικά τα κύτταρα. Μέχρι και σήμερα ανακαλύπτονται διάφορα παράγωγα και μίγματα του cis-platin, το οποίο αποτελεί την "χρυσή σταθερά" στην θεραπεία κατά του καρκίνου. Η δράση του cis-platin οφείλεται στην ένταξή του στο DNA από τις βάσεις γουανίνης με διάφορους τρόπους όπως φαίνεται και στην εικόνα 8.

Ένα άλλο πολύτιμο μέταλλο το οποίο χρησιμοποιείται ως φάρμακο είναι ο χρυσός. Οι πρώτες αναφορές για την χρήση των λεγόμενων αλάτων χρυσού για την αναστολή της ρευματοπάθειας εμφανίστηκαν το 1935. Στην πραγματικότητα δεν πρόκειται για άλατα χρυσού αλλά για θειούχες ενώσεις του χρυσού όπως το θειομαλεϊκό χρυσικό νάτριο και η χρυσανοφίνη (Εικ. 9). Πρόσφατα δικυανοχρυσικά άλατα [Au(CN)₂]⁻ χρησιμοποιούνται για την καταπολέμηση του ιού του Έιτς.

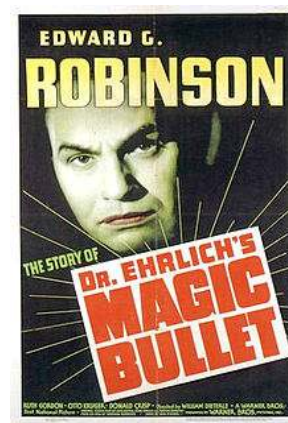
Η χρήση ανόργανων μορίων ως φάρμακα δεν περιορίζεται μόνο στα πολύτιμα μέταλλα. Από τα πιο πετυχημένα είναι τα βαναδικά άλατα (VO₄³⁻) και σύμπλοκα του βαναδίου (Εικ. 10) τα οποία χρησιμοποιούνται ως αντιδιαβητικά και τα οποία βρίσκονται στην φάση III κλινικών μελετών για τον διαβήτη τύπου 2. Η ανακάλυψη



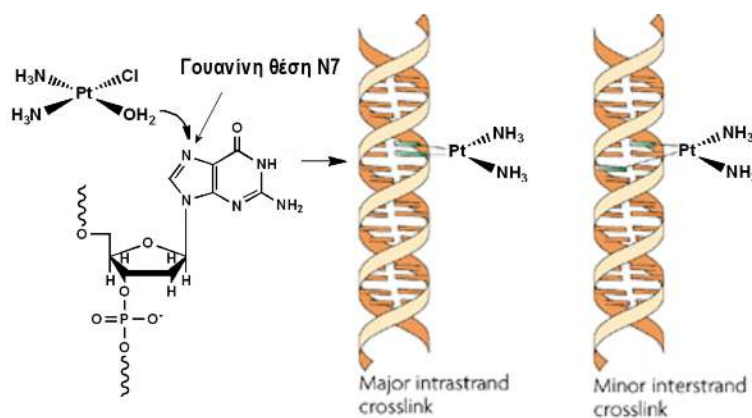
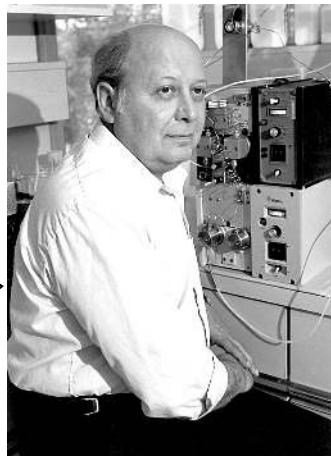
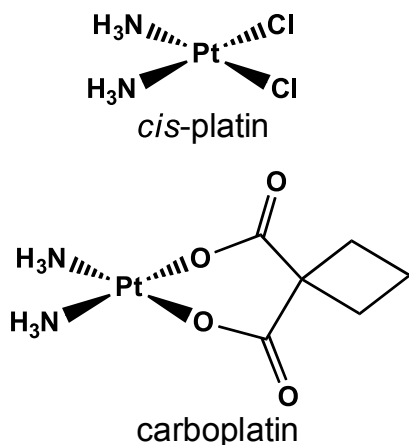
Εικόνα 3. Μέχρι το 2005 πιστευόταν ότι η δομή της *Salvarsan* ήταν με διπλό δεσμό As=As (πάνω ένωση). Το 2005 μετά από εκτεταμένες μελέτες με φασματομετρία μάζας (MS) ότι δεν είναι μια μόνο ένωση, αλλά ομάδα κυκλικών ολιγομερών ενώσεων του αρσενικού



Εικόνα 4. Ο γερμανο-εβραίος Paul Ehrlich ήταν ο πρώτος χημικός ο οποίος έδειξε ότι οι συνθετικές χημικές ουσίες θα μπορούσαν να καταπολέμησαν ασθενειών. Για πρώτη φορά κατόρθωσε να συνδέσει την χημεία με την βιολογία και την ιατρική για την δημιουργία φαρμάκων εναντίον φοβερών ασθενειών που μαστίζαν εκείνη την εποχή την ανθρωπότητα. Το 1908 του απονεμήθηκε το βραβείο Νομπελ Ιατρικής.



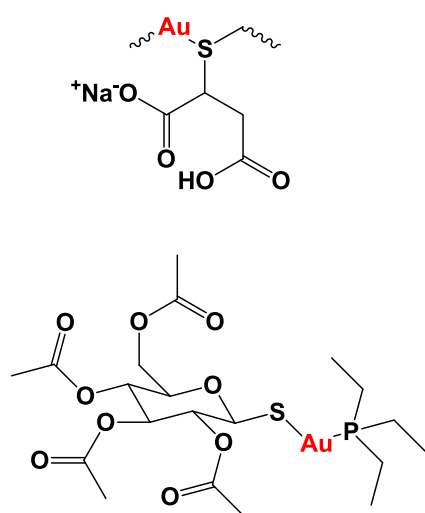
Εικόνα 5. 1940 Θεατρικό πόστερ της ταινίας για την ζωή του Paul Ehrlich. Η ζωή του παρουσιάζεται στην ταινία του 1940 "Η Μαγική Σφαίρα του Δρ. Ehrlich" σε μία εποχή όπου οι Ναζί προσπαθούσαν να σβήσουν το όνομά του από οποιαδήποτε δρόμο η σημείο της Γερμανίας. Η μαγική σφαίρα αναφερόταν στις σφαίρες από χημικά του Δρ. Ehrlich με τις οποίες εμβολίαζε τους ασθενείς και μαγικά τους θέραιπε.



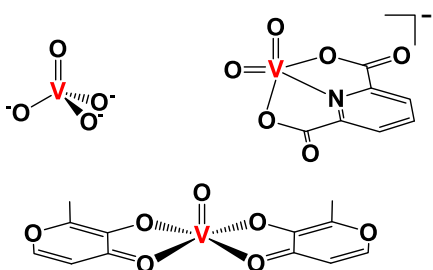
Εικόνα 6. Δομή των αντικαρκινικών θεραπευτικών cisplatin και carboplatin

Εικόνα 7. Ο αμερικάνος Barnett Rosenberg (1931-2009) ανακάλυψε της αντικαρκινικές ιδιότητες του cisplatin το 1970. Το 1978 το FDA (Food and Drug Administration) ενέκρινε την χρήση του στην μάχη κατά του καρκίνου. Από τότε μέχρι τώρα χιλιάδες άνθρωποι έχουν σωθεί από την χρήση του φαρμάκου αυτού.

Εικόνα 8. Ο μηχανισμός δράσης του cis-platin. Ο λευκόχρυσος ενώνεται με το DNA του κυττάρου από το N⁷ δίο γουανινίων του DNA, που ανήκουν είτε στην ίδια αλυσίδα (κυριότερο) ή σε διαφορετικές αλυσίδες DNA (σπανιότερο).



Εικόνα 9. Δομή του θειομαλεϊκού χρυσικού νατρίου (πάνω) και της χρυσανοφίνης (κάτω)



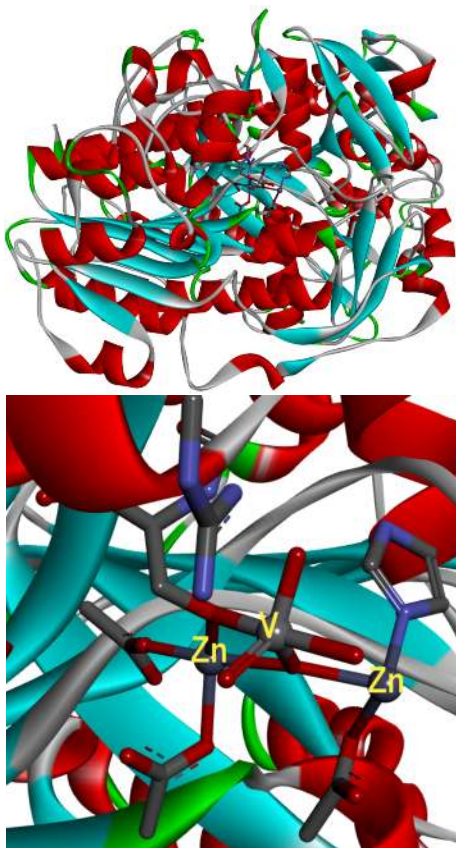
Εικόνα 10. Τρία μόρια του βαναδίου τα οποία παρουσιάζουν εξαιρετική αντιδιαβητική δράση και χαμηλή τοξικότητα με την σειρά από πάνω προς τα κάτω τα βαναδικά, διπικολινικό διόξοβανάδιο και δισμαλτολάτοβαναδύλιο.

ότι το βανάδιο είναι αντιδιαβητικό έγινε το 1975 από τον βιοχημικό Yoram Schechter από το Weizmann Institute of Science στο Ισραήλ σε πειραματόζωα. Από τότε μέχρι σήμερα χιλιάδες επιστημονικές εργασίες έχουν δημοσιευτεί, στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν διάφορα μόρια του βαναδίου ως αντιδιαβητικά σε πειραματόζωα και ανθρώπους και μελετήθηκε ο μηχανισμός δράσης τους. Τα πλεονεκτήματα του βαναδίου είναι πολλά: (α) Καταρχήν έχει χαμηλή τοξικότητα. (β) Επιπλέον μπορεί να δράσει ως αντιδιαβητικό και στους δύο τύπους διαβήτη 1 και 2 σε αντίθεση με την ινσουλίνη που δρα μόνο στον διαβήτη τύπου 2. (γ) Λαμβάνεται από το στόμα πάλι σε αντίθεση με την ινσουλίνη που δίνεται με ενδοφλέβιες ενέσεις. (δ) Μία δόση ομαλοποιεί τα επίπεδα σακχάρου στο αίμα για περισσότερο από ένα μήνα ενώ αντίθετα η ινσουλίνη πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά. (ε) Το βανάδιο είναι βιολογικό στοιχείο (προϋπάρχει ως ιχνοστοιχείο στον άνθρωπο και βοηθά στην ανάπτυξη των οστών και κοκάλων ενώ διαπερνά εύκολα τα κυτταρικά τοιχώματα μέσω των διαδρόμων των φωσφορικών, PO₄³⁻) και άρα συμβατό με τις λειτουργίες του οργανισμού.

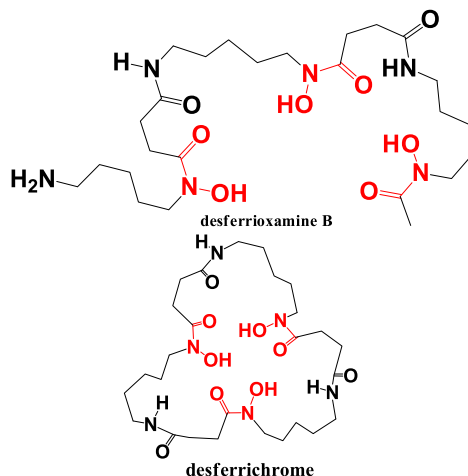
Εκτός των άλλων οι μελέτες αυτές βοήθησαν στην πλήρη κατανόηση του μηχανισμού του μεταβολισμού της γλυκόζης στα κύτταρα. Στο εσωτερικό του κυττάρου υπάρχουν δύο ένζυμα κλειδιά μία κινάση και μία φωσφατάση που δίνουν εντολές στο κύτταρο, η κινάση λέει πότε το κύτταρο πεινάει και πρέπει να φάει γλυκόζη ενώ η φωσφατάση δίνει το σήμα όταν το κύτταρο έχει χορτάσει και πρέπει να σταματήσει

να τρώει. Τα βαναδικά τα οποία περνούν στο εσωτερικό του κυττάρου μπαίνουν στο ενεργό κέντρο της φωσφατάσης και σταματούν την λειτουργία (Εικ. 11). Έτσι το κύτταρο συνεχίζει να καταναλώνει την γλυκόζη από το αίμα, μειώνοντας έτσι τα επίπεδα του σακχάρου.

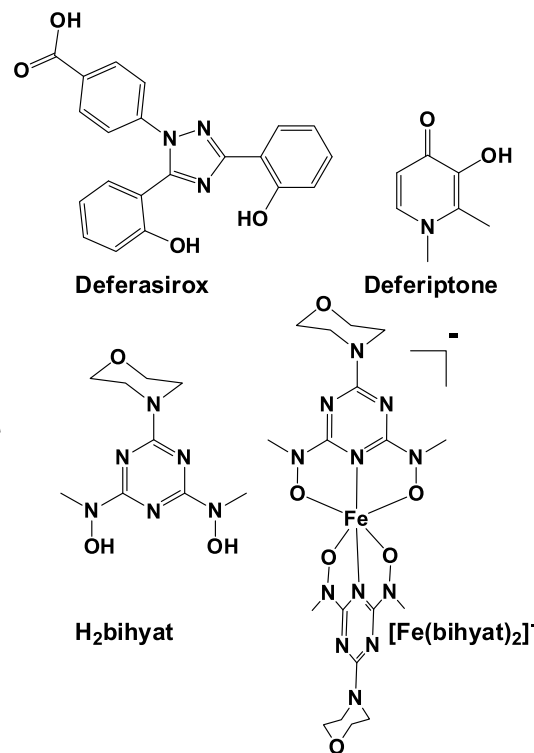
Το τελευταίο θέμα το οποίο θα θίξουμε σε αυτό το μικρό αφιέρωμα είναι η χηλική θεραπεία. Η χηλική θεραπεία είναι η απομάκρυνση των ελεύθερων μεταλλοϊόντων από τον οργανισμό, σε περιπτώσεις που για κάποιο λόγο (παθολογικό ή σε έκθεση του οργανισμού) η συγκέντρωσή τους στο σώμα αυξάνεται και αρχίζει να γίνεται τοξική. Υπάρχουν πολλά παραδείγματα χηλικής θεραπείας από τα οποία το γνωστότερο είναι ίσως η απομάκρυνση του σιδήρου ο οποίος συσσωρεύεται στους ανθρώπους που υποβάλλονται σε συνεχείς μεταγγίσεις αίματος, όπως οι πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία. Η απομάκρυνση του σιδήρου γίνεται με τα λεγόμενα σιδηροφόρα (Εικ. 12), φυσικά μόρια τα οποία χρησιμοποιούνται από μικρότερους οργανισμούς για την συλλογή του σιδήρου που απαιτείται για την επιβίωσή τους. Τα μόρια απομονώνονται από βακτήρια και είναι σχετικά υψηλού κόστους. Για τον λόγο αυτό γίνεται σημαντική έρευνα για την σύνθεση και χρήση φθηνότερων χηλικών υποκαταστατών οι οποίοι θα μπορούν να απομακρύνουν τον σίδηρο από τον οργανισμό. Τα μόρια που συνθέτονται δεν θα πρέπει να παρουσιάζουν τοξικότητα. Τέτοια μόρια με πολύ καλή δραστηριότητα είναι τα συνθετικά Deferasirox (DFX), Deferiprone και H₂bihyat (BHT) (Εικ. 13). Τα μόρια αυτά



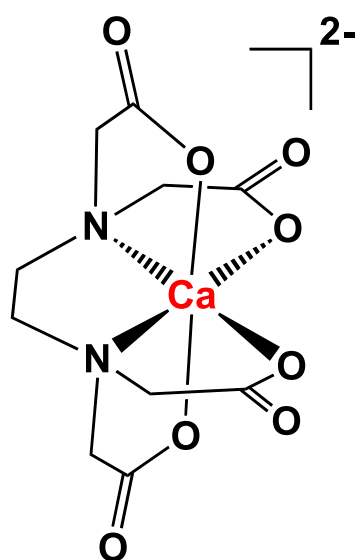
Εικόνα 11. Δομή της αλκαλικής φωσφατάσης όπου στο ενεργό κέντρο υπάρχει ένα μόριο βαναδικών (VO_4^{3-}) (πάνω). Μεγέθυνση του ενεργού κέντρου όπου φαίνεται η ένταξη των βαναδικών όπως και τα δύο ιόντα ψευδαργύρου (Zn^{2+}) μέρος του ενεργού κέντρου της φωσφατάσης (κάτω).



Εικόνα 12. Δύο φυσικά σιδηροφόρα τα οποία απομονώνονται από βακτήρια.



Εικόνα 13. Τρία συνθετικά χηλικά αντιδραστήρια που χρησιμοποιούνται για την απομάκρυνση σκληρών μετάλλων από τον οργανισμό και το σύμπλοκο του σιδήρου (Fe^{3+}) με τον υποκαταστάτη bihyat.



Εικόνα 14. Η δομή της ένωσης του ασβεστίου (Ca^{2+}) με το EDTA^{4-} .

μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν και για την απομάκρυνση του ουρανίου από ανθρώπους που έχουν εκτεθεί σε ουράνιο, πχ. σε πολέμους όπου χρησιμοποιούνται όπλα με απεμπλουτισμένο ουράνιο.

Ένα άλλος χηλικός υποκαταστάτης που χρησιμοποιείται στην χηλική θεραπεία είναι το H_4EDTA . Το μόριο αυτό είναι γνωστό για το ότι δεσμεύει ισχυρά τα μεταλλοϊόντα και χρησιμοποιείται στην χημεία στην ανάλυση των μετάλλων, στην γεωργία για την διαλυτοποίηση του σιδήρου έτσι ώστε να γίνει ευκολότερο από τα φυτά να το πάρουν από το έδαφος, σαν συντηρητικό, στην απομάκρυνση τοξικών μετάλλων όπως μόλυβδου μετά από δηλητηρίαση από μόλυβδο κλπ. Τα τελευταία χρόνια το H_4EDTA χορηγείται και στους ανθρώπους όταν περνούν το 60^{ον} έτος της ηλικίας του. Με την γήρανση το ασβέστιο από τα κόκκαλα μεταφέρεται στους ιστούς προκαλώντας διάφορα προβλήματα όπως δυσκαμψία, φράξιμο των αορτών, συσσώρευση ασβεστίου στα νεφρά, στα μάτια κλπ. Η μείωση της οστικής μάζας φτάνει σε ποσοστά μεγαλύτερα του 60%. Η χορήγηση του H_4EDTA (συνήθως αλάτων ZnEDTA και CaEDTA για να μην δημιουργηθεί έλλειψη και των υπολοίπων

ιχνοστοιχείων στον οργανισμό λόγω του ότι το EDTA δεσμεύει ισχυρά όλα τα μεταλλοϊόντα) γίνεται για την απομάκρυνση του ασβεστίου (Εικ. 14) από τους ιστούς και έχει δείξει ότι βελτιώνει σημαντικά την ποιότητα ζωής των ατόμων μεγαλύτερης ηλικίας.

Βιβλιογραφία

- [1] L. Zaffiri, J. Gardner, L. H. Toledo-Pereyra J Invest Surg. (2012), 67-77
- [2] A.-M. Florea, D. Büsselberg Cancers 3, (2011) 1351-1371
- [3] K. Walker-Bone, S. Fallow S (2007). Rheumatoid arthritis. Online version of BMJ Clinical Evidence. Also available online: <http://www.clinicalevidence.com>.
- [4] A. K. Srivastava Mol Cell Biochem. (2000)177-82
- [5] M. Li M, W. Ding, J. J. Smee, B. Baruah, G. R. Willsky, D. C. Crans, Biometals. (2009) 895-905
- [6] D. C. Crans, A. D. Keramidias, C. Drouza, Phosphorus Sulfur Silicon and Related Elements 110, (1996) 245-248.
- [7] A. Pepe, et.al, Haematologica. 96, (2011) 41-47.

[8] S. F. O'Brien, S. E. Kelly, P. J. Dolphin, and J. C. Russell. *Clinical and investigative medicine* 23, (2000) 124-131.

[9] Seely, D. M. R., Wu, P., & Mills, E. J., *BioMed Central Cardiovascular Disorders* 5, (2005) 32.

Αναπληρωτής Καθηγητής του Τμήματος Χημείας του ιδίου Πανεπιστημίου.

Σχετικά με τον Συγγραφέα

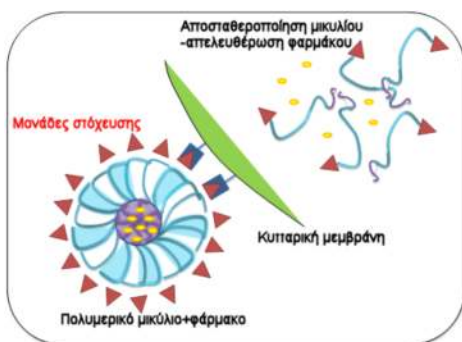
Ο Αναστάσιος Κεραμιδάς γεννήθηκε στην Νίκαια της Αττικής το 1965. Πήρε το Πτυχίο Χημείας στο Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Εκπόνησε την διδακτορική του διατριβή στο ίδιο Πανεπιστήμιο πάνω στην βιοανόργανη χημεία του βαναδίου. Έπειτα εργάστηκε ως μεταδιδακτορικός στο Colorado State University σε θέματα της αντιδιαβητικής δράσης του βαναδίου. Το 1997 πήρε την θέση του Λέκτορα στο Πανεπιστήμιο Κύπρου και από το 2005 είναι



Η χρήση θεραπευτικών ουσιών μικρού μοριακού βάρους παρουσιάζει μειονεκτήματα όπως μικρό χρόνο ημιζωής στο αίμα, γρήγορη διάχυση όχι μόνο στους παθολογικούς αλλά και στους υγιείς ιστούς με αποτέλεσμα την ομοιόμορφη κατανομή στο σώμα και την αναποτελεσματικότητα της θεραπείας η οποία πολύ συχνά συνοδεύεται με παρενέργειες. Ένας μεγάλος αριθμός μακρομοριακών συστημάτων μεταφοράς φαρμάκων βρίσκεται υπό μελέτη για αντιμετώπιση των πιο πάνω προβλημάτων και βελτίωση της θεραπευτικής αγωγής, μέσω στοχευμένης (εκλεκτικής) απόδοσης φαρμακευτικών ουσιών στις παθολογικές περιοχές.

Ελεγχόμενη μεταφορά αντικαρκινικών φαρμακευτικών ουσιών με χρήση πολυμερών

Θεοδώρα Κρασιά-Χριστοφόρου, Τμήμα Μηχανικών Μηχανολογίας και Κατασκευαστικής, Πανεπιστήμιο Κύπρου, 1678 Λευκωσία
E.Mail: krasia@ucy.ac.cy, Μάρτιος 2014



Τα μακρομοριακά (πολυμερικά) συστήματα μεταφοράς φαρμάκων διαχωρίζονται σε 2 βασικές υποκατηγορίες: Στα νανοσωματιδιακά πολυμερικά συστήματα μεταφοράς φαρμάκων (*nanoparticulate drug delivery systems*) και στα συζευγμένα συστήματα πολυμερών – φαρμάκων (*polymer-drug conjugates*). Στην πρώτη κατηγορία, οι φαρμακευτικές ουσίες συκκρατούνται σε πολυμερικά νανοσωματίδια (π.χ. μικέλια, λιπιδώματα) μέσω φυσικών αλληλεπιδράσεων (*van der Waals*, δεσμοί υδρογόνου κ.λ.π.) ενώ στην δεύτερη περίπτωση η φαρμακευτική ουσία είναι συζευγμένη με το πολυμερές μέσω χημικών δεσμών.

εισάγονται ομάδες που προσδίδουν διαλυτότητα και επομένως βιοδιαθεσιμότητα του πολυμερικού θεραπευτικού συστήματος στον οργανισμό. Η πολυμερική αλυσίδα μπορεί να περιέχει επίσης μονάδες στόχευσης (*targeting moieties*) όπως για παράδειγμα αντισώματα ή ομάδες σακχάρων οι οποίες παρουσιάζουν την ικανότητα εκλεκτικής δέσμευσης σε συγκεκριμένες ομάδες – υποδοχείς σε ευπαθή κύτταρα ή ιστούς.

Από τότε έχει αναπτυχθεί ένας μεγάλος αριθμός συζευγμένων συστημάτων πολυμερών – φαρμάκων διαφόρων χημικών συστάσεων και αρχιτεκτονικών συμπεριλαμβανομένων γραμμικών, διακλαδισμένων, αστεροειδών και δενδριμερών πολυμερών (Εικ. 2).

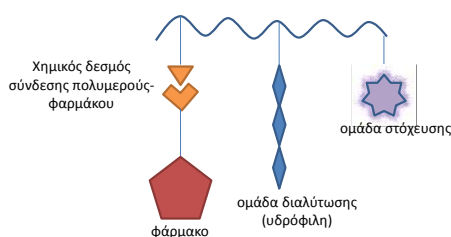
Τα μακρομόρια που επιλέγονται για την παρασκευή συζευγμένων συστημάτων πολυμερών – φαρμάκων θα πρέπει να πλοιοούν τις πιο κάτω προϋποθέσεις:

- Να είναι υδατοδιαλυτά
- Να μην παρουσιάζουν τοξικότητα
- Να μην επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα
- Να μπορούν να αποικοδομούνται η/και να απομακρύνονται από τον ανθρώπινο οργανισμό
- Να περιέχουν κατάλληλες ομάδες για ομοιοπολική δέσμευση των φαρμακευτικών ουσιών

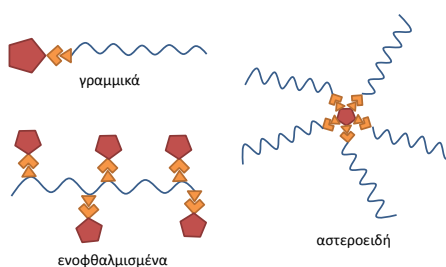
Η ανάπτυξη συζευγμένων συστημάτων πολυμερών – φαρμάκων αποτελεί μια υποσχόμενη στρατηγική για την βελτίωση των θεραπευτικών ιδιοτήτων των φαρμάκων ειδικότερα στο πεδίο χημειοθεραπείας του καρκίνου [2]. Γνωστές αντικαρκινικές ουσίες που έχουν χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με πολυμερή είναι το *cis-platin*, η δοξορουβισίνη (*doxorubicin*) (γνωστό και σαν *adriamycin*), τα *paclitaxel* και *camptothecin*, οι χημικές δομές των οποίων παρουσιάζονται στην Εικ. 3.

Όσο αφορά τα συνθετικά πολυμερή, παρόλο που έχουν γίνει πολλές προσπάθειες για ανάπτυξη νέων συνθετικών πολυμερών που να μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε τέτοιες εφαρμογές, εντούτοις μόνο ορισμένα από αυτά έχουν χρησιμοποιηθεί σε προκλινικές μελέτες όπως το poly (N-(2-hydroxypropyl)methacrylamide) (HPMA), η πολυαιθυλενογλυκόλη (polyethylene glycol, PEG) και το πολύ(γλουταμινικό οξύ).

Παράδειγμα ενός τέτοιου συστήματος αποτελεί και το σύστημα Doxorubicin-HPMA (PK2) [3],



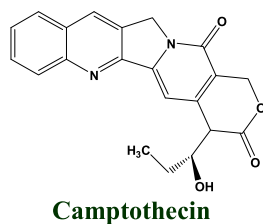
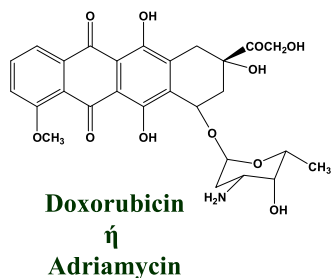
Εικόνα 1 Το μοντέλο του Ringsdorf για συστήματα μεταφοράς φαρμάκων βασισμένων σε συνθετικά πολυμερή.



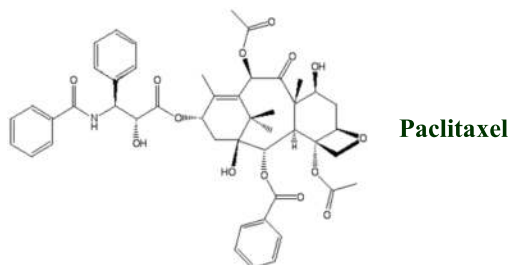
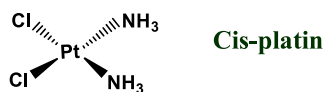
Εικόνα 2. Συνθετικά συστήματα πολυμερών – φαρμάκων διαφόρων

Το πρώτο μοντέλο που προτάθηκε για τέτοιου είδους συστήματα ήταν το μοντέλο του Ringsdorf [1] (*Ringsdorf model*) (Εικ. 1).

Σύμφωνα με το μοντέλο του Ringsdorf, τα φαρμακευτικά μόρια δεσμεύονται σε ένα πολυμερές μέσω ομοιοπολικού δεσμού που μπορεί όμως να διασπαστεί υπό ορισμένες συνθήκες οδηγώντας σε εκλεκτική απελευθέρωση του φαρμάκου στην παθολογική περιοχή. Επιπλέον στην πολυμερική αλυσίδα



Εικόνα 3. Χημικές δομές γνωστών αντικαρκινικών φαρμακευτικών ουσιών.

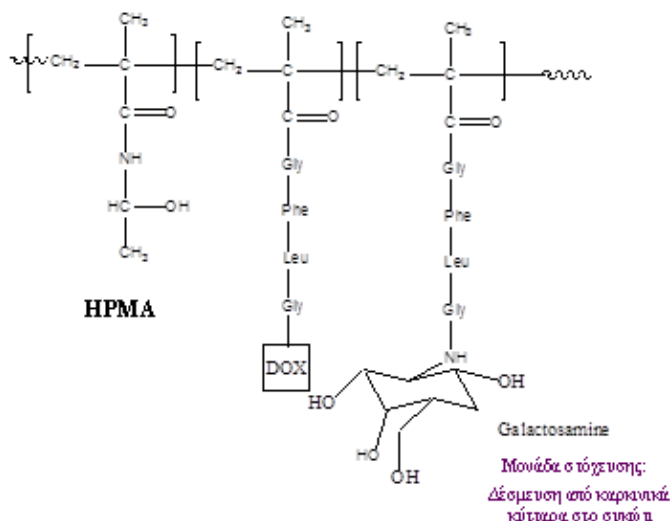


η χημική δομή του οποίου παρουσιάζεται στην Εικ. 4.

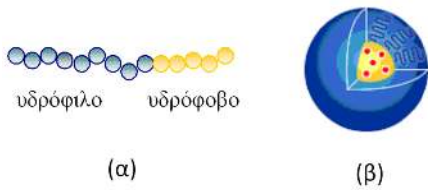
Πολυμερικά μικύλια σε θεραπευτικές εφαρμογές: Πολυμερή που περιέχουν τόσο υδρόφοβα όσο και υδρόφιλα τμήματα στις δομές τους καλούνται αμφιφιλικά αδρομερή συμπολυμερή. Τα υδρόφοβα τμήματα αποτελούνται από ένα αριθμό επαναλαμβανόμενων μονάδων (μονομερών) οι οποίες δεν παρουσιάζουν διαλυτότητα σε υδατικά μέσα, ενώ τα υδρόφιλα τμήματα αποτελούνται από μονάδες ικανές να διαλύονται σε υδατικά συστήματα. Στην Εικ. 5 (α) απεικονίζεται σχηματικά η δομή αυτού του είδους συμπολυμερών. Εξαιτίας του αμφιφιλικού τους χαρακτήρα, τα πολυμερικά αυτά συστήματα παρουσιάζουν την ικανότητα αυτό-οργάνωσης σε εκλεκτικούς για το ένα από τα 2 τμήματα διαλύτες, δημιουργώντας οργανωμένες νανομορφολογίες όπως πολυμερικά μικύλια (*micelles*) διαφόρων μορφολογιών (σφαιρικά, κυλινδρικά, κ.λ.π.) και κυστιδία (*vesicles*). Στην Εικ. 5 (β) παρουσιάζεται σχηματικά η δομή ενός σφαιρικού πολυμερικού μικυλίου που

αποτελείται από ένα υδατοδιαλυτό κέλυφος και ένα υδρόφοβο πυρήνα. Η μικυλιακή αυτή νανοδομή επιτρέπει την μεταφορά υδρόφοβων φαρμακευτικών ουσιών μέσα στον ανθρώπινο οργανισμό με εισαγωγή και δέσμευσή τους στον υδρόφοβο μικυλιακό πυρήνα [4].

Συνήθως ως υδρόφιλο τμήμα χρησιμοποιείται η πολυαιθυλενογλυκόλη (PEG). Το συγκεκριμένο πολυμερές διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη σταθεροποίηση του μικυλίου κατά την *in vivo* μεταφορά του στην περιοχή στόχευσης μέσω του αίματος. Η πολυμερική αλυσίδα PEG προσδίδει την ικανότητα «μη αναγνώρισης» του μικυλίου από το σύστημα RES (*reticuloendothelial system*) [5] - το οποίο εντοπίζεται στο συκώτι, στην σπλήνα, στους πνεύμονες και στους νεφρούς - και κατ' επέκταση την παρεμπόδιση της γρήγορης απομάκρυνσης/απέκκρισης του από τον οργανισμό. Επιπλέον για αποφυγή αναγνώρισης του μικυλίου από το σύστημα RES το μικύλιο θα πρέπει να χαρακτηρίζεται από διαμέτρους μικρότερες από 100 nm [6]. Η μη τοξικότητα, ευκαμψία και ο μεγάλος βαθμός ενυδάτωσής



Εικόνα 4 Παράδειγμα συζευγμένου συστήματος πολυμερούς - φαρμάκου: Doxorubicin (DOX) – HPMA [3].



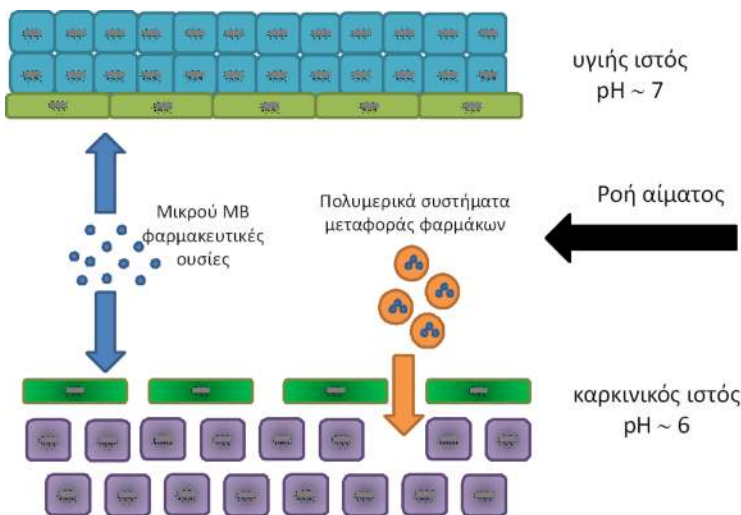
Εικόνα 5 (α) Σχηματική απεικόνιση της δομής ενός αμφιφιλικού αδρομερούς συμπολυμερούς αποτελούμενου από ένα υδρόφιλο και ένα υδρόφοβο τμήμα. (β) Σφαιρικό πολυμερικό μικύλιο στον πυρήνα του οποίου εσωκλείονται μόρια υδρόφοβων φαρμακευτικών ουσιών.

του PEG έχει ως αποτέλεσμα την ελάττωση φαινομένων προσρόφησης πρωτεϊνών στην επιφάνεια του νανομεταφορέα (*protein opsonization*) [7]. Εκτός από το υδρόφιλο τμήμα, σημαντικό και ουσιαστικό ρόλο στην επιτυχή μεταφορά φαρμακευτικών ουσιών στην περιοχή ενδιαφέροντος διαδραματίζει και το υδρόφοβο τμήμα που αποτελεί τον πυρήνα του μικυλίου. Παραδείγματα υδρόφοβων πολυμερών που χρησιμοποιούνται για την ένταξη υδρόφοβων φαρμάκων στον πυρήνα μικυλίων είναι πολυεστέρες και πολυαμινοξέα όπως poly(ϵ -caprolactone), poly(β -benzyl-aspartate), poly(methacrylic acid), poly(L-lysine), poly(histidine) κ.λ.π. Η εισαγωγή των φαρμάκων στο εσωτερικό του μικυλίου μπορεί να επιτευχθεί είτε μέσω φυσικών, υδρόφοβων αλληλεπιδράσεων που αναπτύσσονται μεταξύ του υδρόφοβου τμήματος και των υδρόφοβων φαρμακευτικών ουσιών, μέσω ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων ή μέσω χημικών δεσμών οι οποίοι όμως υπό συγκεκριμένες συνθήκες περιβάλλοντος διασπώνται οδηγώντας έτσι στην απελευθέρωση του φαρμάκου.

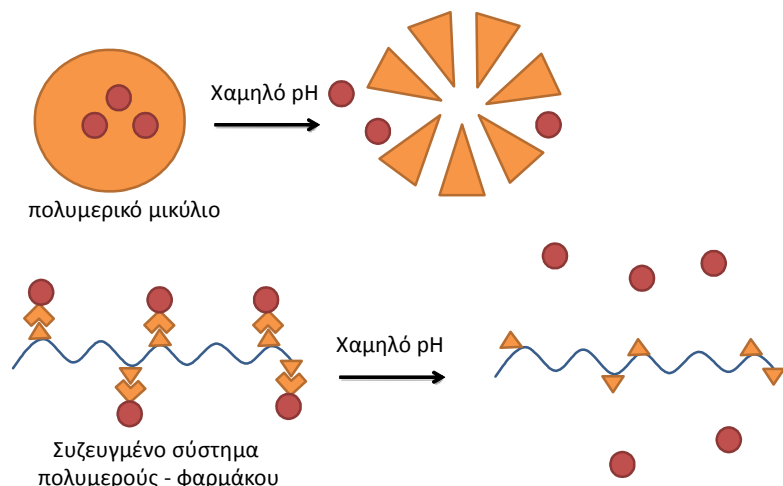
Μεταφορά φαρμάκων μέσω παθητικής στόχευσης (passive drug targeting): Φαινόμενο EPR: Η παθητική συσσώρευση πολυμερών σε κακοήθεις όγκους οφείλεται σε διαφορές που παρουσιάζονται στα φυσιολογικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά μεταξύ υγιών και κακοήθων ιστών. Σύμφωνα με το φαινόμενο EPR (*Enhanced Permeability and Retention effect*) [8] ενώ φαρμακευτικές ουσίες μικρού μοριακού βάρους διαχέονται τόσο μέσω των υγιών όσο και μέσω των κακοήθων ιστών διαμέσου του ενδοθυλιακού στρώματος των αιμοφόρων αγγείων, θεραπευτικά συστήματα πολυμερών-αντικαρκινικών φαρμάκων εξαιτίας του μεγάλου μεγέθους των μακρομορίων δεν έχουν την δυνατότητα να διαπερνούν διαμέσου των τοιχωμάτων των τριχοειδών αγγείων των κανονικών, υγιών ιστών. (Εικ. 6). Το φαινόμενο EPR παρατηρείται για μακρομοριακά συστήματα με μοριακά βάρη μεγαλύτερα από 20 KDa.

Μεταφορά φαρμάκων με χρήση μονάδων στόχευσης (Active drug targeting): Εκτός από την μεταφορά φαρμάκων σε κακοήθεις ιστούς μέσω του φαινομένου EPR, εκλεκτική μεταφορά αντικαρκινικών φαρμακευτικών ουσιών επιτυγχάνεται και με την δέσμευση μονάδων «στόχευσης» (*targeting groups*) στο πολυμερές οι οποίες έχουν την ικανότητα να προσκολλούνται επιλεκτικά στις επιφάνειες καρκινικών κυττάρων [9]. Παραδείγματα τέτοιων ομάδων είναι το φολικό οξύ, υαλουρονικό οξύ, επιλεγμένα αντισώματα, ή παράγωγα σακχάρων.

Ελεγχόμενη απελευθέρωση φαρμακευτικών ουσιών: Τα συστήματα πολυμερών – φαρμάκων θα πρέπει να παρουσιάζουν σταθερότητα στη ροή αίματος προτού αυτά καταλήξουν στις ευπαθείς περιοχές μέσω των εκλεκτικών μηχανισμών στόχευσης που έχουν προαναφερθεί (*passive, active drug targeting*). Ιδανικά η απελευθέρωση της φαρμακευτικής ουσίας στην περιοχή του όγκου θα πρέπει να ελέγχεται από μια συγκεκριμένη βιοχημική ή φυσιολογική ιδιότητα που παρουσιάζεται στους όγκους και όχι στις φυσιολογικές (μη ευπαθείς) περιοχές. Τέτοιες διαφοροποιήσεις συμπεριλαμβάνουν το όξινο περιβάλλον που επικρατεί σε συμπαγείς όγκους, καθώς και η παρουσία συγκεκριμένων ενζύμων. Όσο αφορά το πρώτο, το pH στην εξωκυτταρική περιοχή καρκινικών κυττάρων είναι μικρότερο (6.8 - 7) συγκριτικά με αυτό που χαρακτηρίζει τον εξωκυτταρικό χώρο των φυσιολογικών κυττάρων. Επιπλέον, στο εσωτερικό καρκινικών κυττάρων (ενδοσώματα, λυσοσώματα) επικρατούν ακόμη πιο όξινες συνθήκες (5-6 και 4-5 αντίστοιχα). Στην βιβλιογραφία περιγράφονται διάφορα παραδείγματα χρησιμοποιήσης αμφιφιλικών πολυμερών με ικανότητα απόκρισης σε μεταβολές στο pH, σαν συστήματα μεταφοράς αντικαρκινικών ουσιών [9]. Συγκεκριμένα, συζευγμένα συστήματα πολυμερών – φαρμάκων στα οποία ο χημικός δεσμός που συνδέει το φάρμακο με το πολυμερές διασπάται εκλεκτικά υπό συνθήκες χαμηλού pH που επικρατούν σε κακοήθεις όγκους (για παράδειγμα δεσμός υδραζόνης),



Εικόνα 6. Εκλεκτική μεταφορά αντικαρκινικών φαρμακευτικών ουσιών διαμέσου κακοήθων ιστών μέσω του φαινομένου EPR.



Εικόνα 7. Ελεγχόμενη απελευθέρωση φαρμακευτικών ουσιών από πολυμερή, σε καρκινικές περιοχές όπου επικρατούν όξινες συνθήκες.

καθώς και πολυμερικά μικόλια ο πυρήνας των οποίων αποτελείται από πολυμερικά τμήματα με ικανότητα να μετατρέπονται από υδρόφοβα σε υδρόφιλα με ελάττωση του pH με αποτέλεσμα την αποσταθεροποίηση του μικούλιου και την απελευθέρωση της φαρμακευτικής ουσίας (Εικ. 7).

Επιπλέον των πιο πάνω, η ελεγχόμενη απόδοση αντικαρκινικών ουσιών μπορεί να λάβει χώρα μέσω της επίδρασης εξωτερικών ερεθισμάτων όπως θερμοκρασίας, υπερήχων και ακτινοβολίας [10] σε συνδυασμό με πολυμερικά συστήματα ικανά να αποκρίνονται σε τέτοιου είδους εξωτερικές επιδράσεις (*stimuli-responsive polymers*) [9].

Η ανάπτυξη πολυμερών για θεραπευτικές εφαρμογές αποτελεί ένα πολύ υποσχόμενο ερευνητικό τομέα για βελτίωση των θεραπευτικών ιδιοτήτων φαρμακευτικών ουσιών. Ο έξυπνος σχεδιασμός πολυμερικών νανομεταφορέων για καλύτερη αξιοποίηση των βιοχημικών χαρακτηριστικών των μολυσματικών ή κακοήθων ασθενειών μπορεί να οδηγήσει στην εκλεκτική μεταφορά του φαρμάκου στην ευπαθή περιοχή καθώς και στην ελεγχόμενη απόδοσή του μέσω συγκεκριμένων μηχανισμών. Επιπλέον η μεγάλη ευχέρεια παρασκευής καινοτόμων, έξυπνων και πολυλειτουργικών πολυμερικών συστημάτων που προσδίδεται μέσα από την μοντέρνα χημεία πολυμερών οδηγεί στην δυνατότητα ανάπτυξης νέων μακρομοριακών νανομεταφορέων με δυνατότητα συνδυασμού θεραπείας με διάγνωση, προσδίδοντας έτσι νέες προοπτικές στον τομέα αυτό (*polymer-based theranostics*) [11].

Βιβλιογραφία

[1] J. Sanchis, F. Canal, R. Lucas, et al., *Nanomedicine* 5, (2010), 915.
[2] J. Kopecek, *Advanced Drug Delivery Reviews* 65, (2013), 49.
[3] P.J. Julyan, L.W. Seymour, D.R. Ferry et al., *Journal of Controlled Release* 57, (1999), 281.

[4] A. Rosler, G.W.M. Vandermeulen, H.A. Klok, *Advanced Drug Delivery Reviews* 53, (2001), 95.
[5] S. Kim, J.-H. Kim, O. Jeon, I.C. Kwon, K. Park, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 71, (2009), 420.
[6] M. Yokoyama, M. Miyauchi, N. Yamada, et al., *Journal of Controlled Release* 11, (1990), 269.
[7] D.E. Owens, N.A. Peppas, *International Journal of Pharmaceutics* 307, (2006), 93.
[8] H. Maeda H., in *Advances in Enzyme Regulation* (Ed. G. Weber) 41, (2001), 189.
[9] J.R. Lopez, G. Santos, P. Barata et al., *Current Pharmaceutical Design* 19, (2013), 7169.
[10] L. Zhang, X. Liu, J. Shen et al., *Progress in Chemistry* 25, (2013), 1375.
[11] T. Krasia-Christoforou, T.K. Georgiou, *Journal of Materials Chemistry B* 1, (2013), 3002.

Σχετικά με την Συγγραφέα

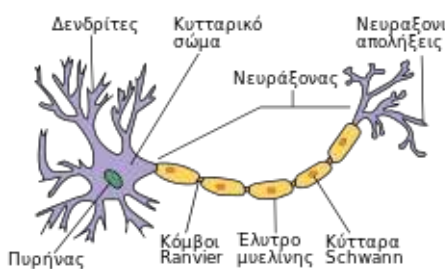
Η Δρ. Θεοδώρα Κρασιά-Χριστοφόρου είναι Επίκουρη Καθηγήτρια στο Τμήμα Μηχανικών Μηχανολογίας και Κατασκευαστικής στο Πανεπιστήμιο Κύπρου. Τα ενδιαφέροντα της περιλαμβάνουν τον σχεδιασμό, τη σύνθεση και τον χαρακτηρισμό λειτουργικών πολυμερικών υλικών. Ιδιαίτερα ασχολείται με την παρασκευή νανοσύνθετων υλικών βασισμένων σε πολυμερή και ανόργανα νανοσωματίδια όπως μεταλλικά νανοσωματίδια και μεταλλοξείδια και την μελέτη τους για διάφορες εφαρμογές συμπεριλαμβανομένων περιβαλλοντικών, οπτοηλεκτρονικών, καταλυτικών και βιοϊατρικών εφαρμογών.



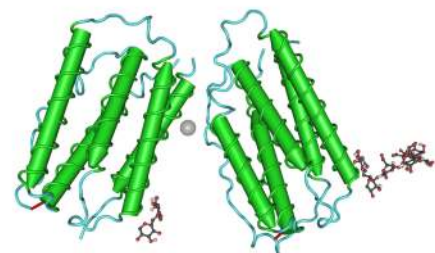
Η θεραπεία χρόνιων ασθενειών όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας απαιτεί την χρήση συμβατικών φαρμάκων κυρίως ενέσιμων φαρμάκων τα οποία λόγω της μακροχρόνιας χρήσης τους έχουν υψηλή τοξικότητα και επιβαρύνουν την ποιότητα της ζωής. Δικαιολογημένα όλες οι φαρμακευτικές εταιρείες βρίσκονται σε αγώνα δρόμου διερευνώντας πιθανές άλλες εναλλακτικές φαρμακευτικές αγωγές η φάρμακα νέας γενιάς, βασισμένα σε χαμηλής τοξικότητας φυσικά προϊόντα της διατροφής.

Πρότυπο Διατροφοφαρμακευτικό Σκεύασμα (PLP10) για την Θεραπεία της Πολλαπλής Σκλήρυνσης

Καθηγητής Δρ Ιωάννης Πατρίκιος, Αναπληρωτής Κοσμήτορας και Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής, Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου. Λευκωσία
E.Mail:patrikiosioannis@gmail.com, Μάρτιος 2014



Δομή νευρικού κυττάρου: Με τον όρο νευρώνας ορίζουμε το κύτταρο που αποτελεί δομικό μέρος και λειτουργική μονάδα του νευρικού συστήματος. Κάθε νευρώνας αποτελείται από ένα κυτταρικό σώμα, που περιλαμβάνει τον πυρήνα και μεγάλο αριθμό οργανιδίων, και από μία ή περισσότερες αποφυάδες. Αυτές ονομάζονται "δενδρίτες" όταν συλλέγουν τα σήματα που στέλνονται στο κύτταρο, και "άξονας" όταν μεταδίδει ώσεις από το κυτταρικό σώμα



Κρυσταλλική δομή της
ιντερφερόνης βήτα 1

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση είναι μια χρόνια πολυπαραγοντική ασθένεια στην παθογένεια της οποίας εμπλέκονται παράγοντες όπως περιβαλλοντικοί, διατροφικοί, γενετικοί κ.α. Επηρεάζει άτομα στην πλέον παραγωγική περίοδο της ζωής τους (κυρίως μεταξύ 18 και 45 χρόνων) και προκαλεί καταστροφή του κεντρικού νευρικού συστήματος με απομυελίνωση και εκφύλιση των νευρικών ινών. Οι υπάρχουσες θεραπευτικές αγωγές που είναι διαθέσιμες σήμερα παρουσιάζουν περιορισμένες δυνατότητες κυρίως όσον αφορά στην επιβράδυνση της εξελικτικής πορείας της ασθένειας, η οποία με το χρόνο οδηγεί σε σοβαρή αναπηρία, χωρίς δυνατότητα πλήρους ίασης. Σε αντίθεση με το δικό μας πειραματικό σκεύασμα, όλα τα φάρμακα που υπάρχουν σήμερα, ακόμα και αυτά που είναι προς έγκριση, για την θεραπεία της ασθένειας είναι φτιαγμένα σύμφωνα με τη φιλοσοφία αντιμετώπισης της νόσου ως μη πολυπαραγοντικής και κατευθύνονται έναντι μίας και μόνον παθογενούς η παθογενετικής διαδικασίας από τις πολλές που συνυπάρχουν στο πολύπλοκο δίκτυο συμβάντων, που με την συνύπαρξη και αλληλένδετη αλληλεπίδρασή τους οδηγούν στην ασθένεια.

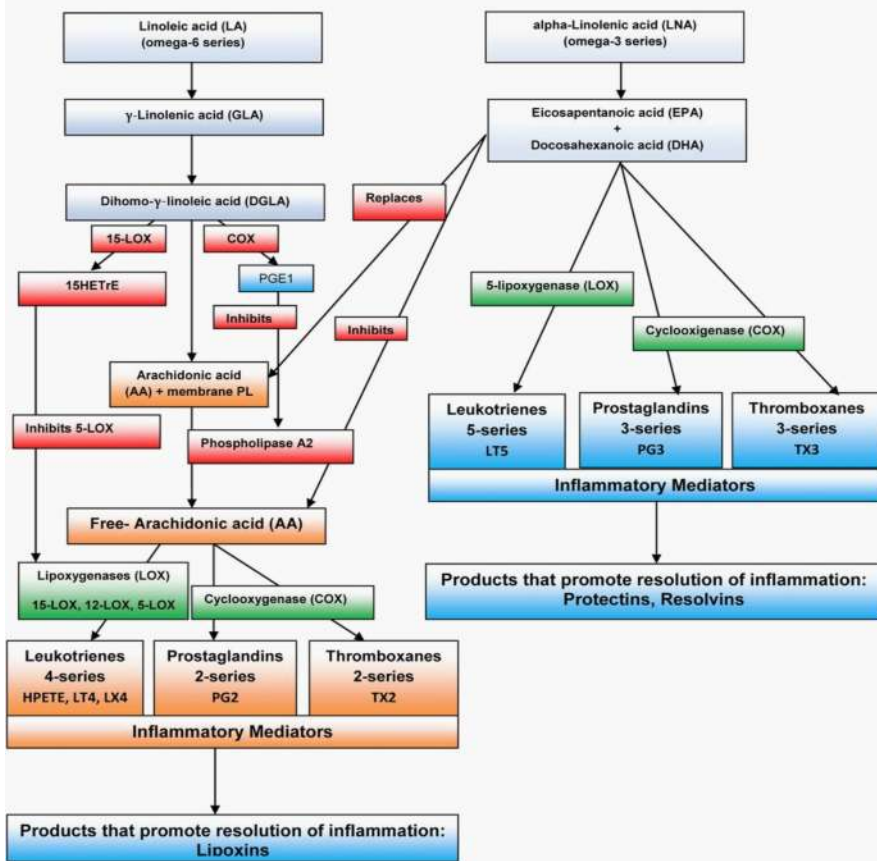
Όλες οι υπάρχουσες θεραπείες σήμερα έχουν μερική η μεμονωμένη επίδραση στο πιο πάνω πολύπλοκο δίκτυο, συχνά με σοβαρές παρενέργειες και χωρίς πιθανότητα ενεργοποίησης των μηχανισμών επαναμυελίνωσης και κυτταρικής προστασίας ή αναγέννησης. Μία τέτοια πολυπαραγοντική πάθηση όμως, δεν μπορεί να αντιμετωπιστεί μόνο με τις συμβατικές μεθόδους στις οποίες οι φαρμακευτικές αγωγές, που όπως έχουμε προαναφέρει, κατευθύνονται κατά ενός και μόνο παράγοντα ή βιολογικής διαταραχής από το σύνολο των διαφόρων βιοπαθολογικών συμβάντων τα οποία ταυτόχρονα συνυπάρχουν,

συντρέχουν και αλληλεπιδρούν, συμβάλλοντας τόσο στην παθογένεια όσο και στην εξέλιξη της ασθένειας.

Οι υπάρχουσες θεραπείες για την ΠΣ είναι εξολοκλήρου προϊόντα αναγωγισμού βασισμένα σε ένα τυπικά ενιαίο τρόπο εκδήλωσης της δράσης, παρουσιάζουν μερική αποτελεσματικότητα στην εκδήλωση της απομυελίνωσης χωρίς καμία επίδραση στην πρόληψη τη νευροπροστασία και την επαναμυελίνωση. Συγκεκριμένα, οι υπάρχουσες θεραπείες βασίζονται και εστιάζονται στην επίδραση έναντι στο αποτέλεσμα ενός και μόνο παράγοντα από τους πολλούς που εμπλέκονται για την εξέλιξη της νόσου χρησιμοποιώντας ένα και μοναδικό μικρο- ή μακρο-μόριο. Τα διαθέσιμα σκευάσματα δηλαδή είναι βασισμένα στην θεωρία της θεραπείας μέσω μονοπαραγοντικών παθογενετικών μηχανισμών (αναλογισμός-reductionism).

Οι ιντερφερόνες (θεραπεία πρώτης γραμμής για την ΠΣ) όπως η βήτα 1-α και βήτα 1-β και η οξική γλατιραμέρη έχουν τις λιγότερες παρενέργειες αλλά πολύ χαμηλή δραστηριότητα στην θεραπεία των κρίσεων της νόσου ή στην επιβράδυνση της νόσου. Τα φάρμακα δεύτερης γραμμής όπως η ναταλιζουμάπη (μονοκλωνικό αντίσωμα) και η φιγκολιμόδη (το μοναδικό φάρμακο που χορηγείται από το στόμα- όλα τα άλλα προαναφερθέντα φάρμακα είναι ενέσιμα, είτε χορηγούμενα υποδόρια / ενδομυϊκά, είτε ενδοφλέβια) έχουν καλύτερη επίδραση στις υποτροπές της νόσου και στην επιβράδυνση της εξελικτικής πορείας της νόσου, αλλά συνδέονται με σοβαρές παρενέργειες μέχρι και θανατηφόρες επιπλοκές. Ακόμα και τα φάρμακα που έρχονται να προστεθούν στη θεραπευτική φαρέτρα των ιατρών στο άμεσο μέλλον (κάποια έχουν ήδη εγκριθεί στην Αμερική και αναμένεται έγκριση και στην Ευρώπη σύντομα) είτε είναι μερικώς

Omega-6 and omega-3 PUFA Consumption through Diet



Possible effects on inflammation:

Reduce IFN- γ production; Reduce IL-2 production; Increase TGF β activity; Increase PGE2 activity; Inhibit arachidonic acid; Reduce TNF levels; RXR- γ and PPAR γ agonist; NF κ B expression; stimulate Nrf2; reduce MMP-2, -3, -9, and -13

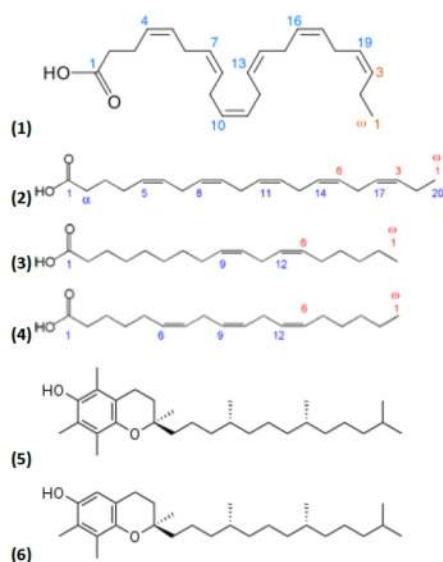
Μετά την κατανάλωση, τα PUFAs μεταβολίζονται μέσω διαφόρων οδών (δεν δείχνονται) σε δραστικές ενώσεις που διαμεσολαβούν στην δημιουργία φλεγμονής είτε σε προϊόντα που προωθούν την επίλυση της φλεγμονής. COX, κυκλοοξυγενάση, HETrE, υδροξυεικοσατετρανοϊκό οξύ, HPETE, υδροπεροξυεικοσατετρανοϊκό οξύ, IFN- γ , ιντερφερόνη γ , IL-2, ιντερλευκίνη 2, LOX, λιποξυγενάση, LT, λευκοτριενία, MMP, μεταλλοπρωτεϊνάση, NF κ B, πυρηνικός παράγοντας κ B, Nrf2, πυρηνικός αναπνευστικός παράγοντας, PG, προσταγλανδίνη, PGE2, προσταγλανδίνη E2, PL, φωσφολιπίδιο, PPAR γ , PUFAs, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, RXR- γ , ρητινοειδούς δέκτης X / γ , TGF β , αυξητικός παράγοντας μετασχηματισμού β , TNF, παράγοντα νέκρωσης όγκου, TX, θρομβοξάνη.

Ω-6 και Ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), τα αντίστοιχα παράγωγα του μεταβολισμού τους και οι πιθανές επιπτώσεις τους στις φλεγμονές.

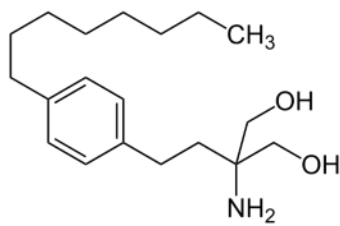
αποτελεσματικά όπως τα αλλά είτε συνδυάζονται επίσης με σοβαρές παρενέργειες. Τελευταίες μελέτες ποιότητας ζωής των ασθενών με ΠΣ έχουν καταδείξει ότι οι περισσότεροι ασθενείς είναι κουρασμένοι και απογοητευμένοι αφού όλες οι θεραπείες παρουσιάζουν σοβαρές παρενέργειες αλλά και λόγω της υποχρέωσης τους είτε να υποβάλλονται σε τακτικές ενέσεις είτε να εισέρχονται στα νοσοκομειακά ιδρύματα για την χορήγηση τους. Η επιβάρυνση δε της ποιότητας της ζωής τους αρχίζει αμέσως μετά τις πρώτες χορηγίες των συμβατικών κυρίως ενέσιμων φαρμάκων. Καμία άλλη διαθέσιμη θεραπεία δεν υπάρχει στην αγορά πέραν των προαναφερθέντων. Δικαιολογημένα όλες οι φαρμακευτικές εταιρείες βρίσκονται σε αγώνα δρόμου διερευνώντας πιθανές άλλες εναλλακτικές φαρμακευτικές αγωγές ή φάρμακα νέας γενιάς, βασισμένα σε καινούργιες καινοτόμες προσεγγίσεις θεραπείας και ολιστικούς τρόπους αντιμετώπισης και πρόληψης.

Η μελέτη για το καινοτόμο σκεύασμα PLP10, εξελίχθηκε από τον Ιούλιο του 2007 μέχρι και τον Δεκέμβριο του 2010 σύμφωνα με τα Παγκόσμια πρότυπα κλινικών ερευνών για την ασθένεια και με την συμμετοχή 80 ασθενών με την υποτροπιάζουσα μορφή της Πολλαπλής Σκλήρυνσης. Ο σχεδιασμός της μελέτης αλλά και το ιατρικό πρωτόκολλο συμπεριελάμβανε πολλές καινοτομίες με κυριότερη τον τρόπο και φιλοσοφία αντιμετώπισης της ασθένειας με κατάληξη την διαμόρφωση και παρασκευή του σκευάσματος.

Σε αντίθεση με οτιδήποτε άλλο διαθέσιμο φάρμακο υπάρχει για την αντιμετώπιση της ΠΣ, το συγκεκριμένο σκεύασμα (με τον κώδικα PLP10) είναι διατροφοφαρμακευτικό (με φυσικά βιομόρια/στοιχεία), χορηγείται από το στόμα, μπορεί να συν-χορηγηθεί με όλες τις άλλες υπάρχουσες θεραπευτικές αγωγές, έδειξε μεγάλη θεραπευτική επίδραση στη μείωση της συχνότητας των υποτροπών (κρίσεων) της νόσου αλλά και κυρίως στην εξέλιξη της αναπηρίας των ασθενών. Τέλος, συνδέεται

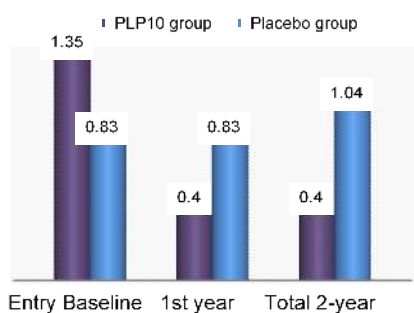


PLP10 αποτελείται από Ω-3 και Ω-6 πολυακόρεστα λυπαρά οξέα 1:1 wt/wt. Ειδικά, τα Ω-3 είναι το εικοσινεξενοϊκό (1) και το εικοσαπεντενοϊκό οξύ (2) (3:1 wt/wt) και τα Ω-6 το λινολεϊκό (3) και γ-λινολεϊκό οξύ (4) (2:1 wt/wt). Επιπρόσθετα περιλαμβάνει α- (5) και γ-τοκοφερόλη (6).

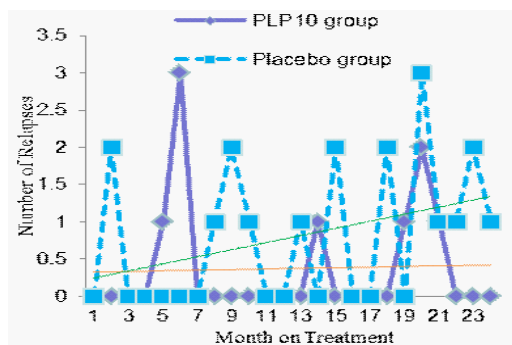


Δομή της φινγκολιμόδης

Ετήσιο ποσοστό υποτροπών



A



B

επίσης με πιθανή επαναμυελίνωση, κυτταροπροστασία και κυρίως δεν έχει παρενέργειες. Έχει δηλαδή δυνατότητα επίδρασης για μια ολιστική αντιμετώπιση της νόσου, αφού μπορεί να επηρεάσει όλο το γνωστό βιολογικό και βιοχημικό δίκτυο των παθογενή / παθογενετικών συμβάντων και μηχανισμών που προκαλούν την ασθένεια, συμπεριλαμβανομένων και των βιοχημικών μηχανισμών υπεύθυνων επαναμυελίνωσης και αποκατάστασης των νευρώνων (ίαση).

Κατόπιν αποπεράτωσης της κλινικής μας έρευνας και μελέτης, μπορούσαμε να ανακοινώσουμε τα σπουδαία και παγκοσμίου ενδιαφέροντος επιστημονικά αποτελέσματα για τη θεραπεία της ασθένειας σε σχέση με το σκεύασμα PLP10. Η μελέτη έχει δημοσιευτεί σε ένα από τους πλέον έγκυρους και παγκόσμιου βεληγεκούς οίκους επιστημονικών συγγραμμάτων, το British Medical Journal, σε open edition (σε ανοικτή διαδικτυακή μορφή), μετά από ανεξάρτητη αξιολόγηση.

Λεπτομερέστερα, έναντι των άλλων θεραπειών, το σκεύασμα μας, με τον κωδικό PLP10, κατέδειξε έναντι εικονικού σκευάσματος στατιστικά σημαντικές θεραπευτικές ικανότητες για το δείγμα ασθενών της μελέτης, ελαττώνοντας τη συχνότητα των υποτροπών της νόσου μέχρι και 72% και την πιθανότητα αύξησης του βαθμού αναπηρίας μέχρι και 86% χωρίς παρενέργειες έχοντας σοβαρή πιθανότητα αποκατάστασης (επαναμυελίνωσης) και κύτταρο-προστασίας. Όλα αυτά σε αντίθεση με τις συμβατικές μεθόδους όπου: οι ιντερφερόνες και η οξική γλατιραμέρη περιορίζουν τη συχνότητα των υποτροπών περίπου μόνο στο ένα τρίτο, χωρίς σημαντική επίδραση στην εξέλιξη της αναπηρίας, η ναταλιζουμάπη με 68% ελάττωση της συχνότητας των υποτροπών και 43% ελάττωση πιθανότητας αύξησης της αναπηρίας και η φινγκολιμόδη με 54% ελάττωση της συχνότητας των υποτροπών χωρίς σημαντικότερη επίδραση στην εξέλιξη του βαθμού αναπηρίας σε σχέση με τις ιντερφερόνες

και την κοπαξόνη. Επιπροσθέτως, όλα τα πιο πάνω φάρμακα δεν έχουν να επιδείξουν σημαντικά στοιχεία κυτταρο-προστασίας ή αποκατάστασης και είναι συνδεδεμένα με παρενέργειες, μερικές φορές σοβαρές μέχρι και θανατηφόρες.

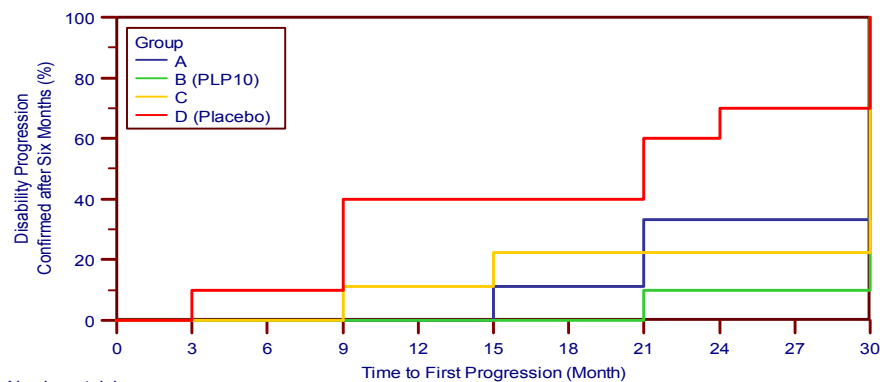
Σήμερα υπάρχουν πέραν των 3.000.000 ασθενών σε παγκόσμια βάση με τάση διπλασιασμού αυτού του πληθυσμού κάθε 10-12 χρόνια. Σημαντικό όμως είναι ότι, με τέτοια πρωτοπόρα σκευάσματα και θεραπείες ολιστικού τύπου ανοίγεται μία νέα εποχή και νέοι ορίζοντες στη θεραπεία χρόνιων ασθενειών που ποτέ προηγουμένως δεν έτυχαν δοκιμής και εφαρμογής, με στόχο πάντοτε τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Στην Αμερική περίπου 500.000 ασθενείς υποφέρουν από ΠΣ. Σύμφωνα με τον εθνικό σύνδεσμο ΠΣ Αμερικής το οικονομικό κόστος της φροντίδας για τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης της ιατρικής και μη ιατρικής περίθαλψης και της φροντίδας καθώς επίσης και τις απώλειες στην παραγωγή υπερβαίνει τα 23 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως, ή περισσότερα από 57.000 δολάρια ανά ασθενή. Λόγω της φύσης του το νέο σκεύασμα (διατροφο-φαρμακευτικό) θα είναι σημαντικά φθηνότερο από τα υπάρχοντα στην αγορά και θα συμβάλλει σημαντικά στην τοπική αλλά και την παγκόσμια κοινωνικό-οικονομική πρόοδο σε μια περίοδο παρατεταμένης παγκόσμιας οικονομικής ύφεσης.

Η κλινική μελέτη διενεργήθηκε από την εταιρεία μας στο Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου με σχεδόν αποκλειστική οικονομική χορηγία του Υπουργείου Εμπορίου, Βιομηχανίας και Τουρισμού Κύπρου με μερική επιχορήγηση πρώτων υλών από την Yasoo Health Co.

Το σκεύασμα, αλλά κύρια η καινούρια θεραπευτική προσέγγιση της νόσου, μέσα από την ολιστική ιατρική και την ιατρική των συστημάτων, αποτελεί μία τεράστια ακτίνα φωτός για τα άτομα που πάσχουν με την χρόνια αθεράπευτη αυτή ασθένεια και όχι μόνο. Επιπρόσθετα, υπάρχουν αρκετές επιστημονικές

Το Γράφημα Α επιδεικνύει το ετήσιο ποσοστό υποτροπών για τον PLP10 έναντι του εικονικού φαρμάκου κατά την έναρξη, κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους, και κατά τη διάρκεια του δεύτερου έτους θεραπείας. Το Γράφημα Β παρουσιάζει τη διασπορά των υποτροπών σε όλη την περίοδο των 2 ετών στη μελέτη για το PLP10 έναντι του εικονικού φαρμάκου κατέδειξε μια ακανόνιστη διασπορά των υποτροπών σε σύγκριση με την ομάδα PLP10, με μια γραμμική ανοδική τάση, ενώ η ομάδα PLP10 κατέδειξε μια σταθεροποιημένη γραμμική τάση.

Διάγραμμα Kaplan-Meier για το χρόνο προς εξέλιξη της αναπηρίας.



Number at risk	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30
Group: A	9	9	9	9	9	8	8	6	6	6	6
Group: B (PLP10)	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9
Group: C	9	9	9	8	8	7	7	7	7	7	7
Group: D (Placebo)	10	9	9	6	6	6	6	4	3	3	3

Το PLP10 κατέδειξε μειωμένο κίνδυνο παρατεταμένης εξέλιξης της αναπηρίας κατά 86% στα 2 έτη ($p = 0,006$) έναντι του εικονικού σκευάσματος.

ενδείξεις για χρησιμοποίηση του σκευάσματος και για άλλες νευροεκφυλιστικές παθήσεις όπως η νόσος Πάρκινσον και άλλες. Τέλος το προφίλ και η ασφάλεια του διατροφο-φαρμακευτικού σκευάσματος PLP10 το καθιστούν αρκετά ελκυστικό για να δοκιμαστεί ακόμα και για την πρόληψη της ΠΣ, σε ασθενείς με κλινικά μεμονωμένο σύνδρομο (CIS), δηλαδή το πρώτο κτύπημα της ΠΣ ή ακόμα και τη νόσο του Αλτσχάιμερ, τη μεγαλύτερη μάστιγα της σημερινής ανθρωπότητας.

Σήμερα βρισκόμαστε στο τελευταίο στάδιο εξέλιξης του σκευάσματος PLP10, το οποίο θεωρείται απαραίτητο από τους οργανισμούς νέων θεραπευτικών σκευασμάτων πριν από τη διάθεση τους στις αγορές και πάλι με χρηματική επιχορήγηση του Υπουργείου Εμπορίου Βιομηχανίας και Τουρισμού Κύπρου. Πρόκειται για φάση III πολυκεντρική μελέτη, με μεγαλύτερο πληθυσμό ασθενών από το Ινστιτούτο Νευρολογίας Γενετικής Κύπρου σε συνεργασία με τρία Πανεπιστημιακά Ιατρικά Κέντρα στην Ελλάδα (του Αριστοτέλειου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων). Άλλα κέντρα συνεργασίας για την διεκπεραίωση της μελέτης ευρίσκονται στη Μεγάλη Βρετανία (το Πανεπιστήμιο του Σαουθάμπτον) και στην Ιταλία (το Πανεπιστήμιο Vita-Salute San Raffaele στο Μιλάνο).

Ονομαστικά οι εμπλεκόμενοι συνεργάτες ερευνητές είναι οι Κύπριοι επιστήμονες: Δρ Ιωάννης Πατρίκιος, Καθηγητής Ιατρικής Βιοχημείας/Ανοσολογίας, Αναπληρωτής Κοσμήτορας και Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής στο Ευρωπαϊκό Πανεπιστήμιο Κύπρου και Συνεργάτης Ερευνητής στο Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, κυρ. Γιώργος Λουκαΐδης, εγκεκριμένος

διατροφολόγος/ διαιτολόγος, υποψήφιος Διδάκτορας και συνεργάτης στο Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου και Δρ Μάριος Παντζαρής, Ανώτερος Νευρολόγος, Διευθυντής της Γ' Νευρολογικής Κλινικής και της Κλινικής Πολλαπλής Σκλήρυνσης στο Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου. Τέλος, η επιστημονική ομάδα επιθυμεί να ευχαριστήσει θερμά όλους τους ασθενείς που έλαβαν και λαμβάνουν μέρος στην μελέτη, όλους του εμπλεκόμενους στην μελέτη, όπως όλες τις νοσοκόμες στο θάλαμο νοσηλείας, τη νοσοκόμα των εξωτερικών ιατρείων Ευτυχία Γαγγλία και τη φαρμακοποιό Έλενα Κκολού από το Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, το ιατρικό διαγνωστικό κέντρο Άγιος Θέρισσος, το εκκολαπτήριο Helix και τους εκεί συνεργάτες Δημήτρη Χατζισοφόκλη και Ιωάννα Λεοντίου, το Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου και πάλι για την όλη συνεργασία και φιλοξενία, την εταιρία Yasoo Health Ltd για την μερική παροχή πρώτων υλών και τέλος, τον κύριο χρηματοδότη του έργου, το Υπουργείο Εμπορίου Βιομηχανίας και Τουρισμού Κύπρου.

Σχετικά με τον Συγγραφέα

Ο καθηγητής Ιωάννης Σ. Πατρίκιος γεννήθηκε στην Κύπρο το 1960. Ο Καθ. Πατρίκιος έλαβε το πτυχίο του στις προ-Ιατρικές μελέτες / Βιοχημείας από το City College του City University της Νέας Υόρκης. Αποφοίτησε με άριστα, πέρασε για Ιατρική και τις εισαγωγικές εξετάσεις (MCATS) με βαθμό στο ανώτερο 5% του συνόλου των υποψηφίων και την ίδια στιγμή έλαβε υποτροφία για απευθείας διδακτορικές σπουδές στη Βιοχημεία από το Graduate School και University Center, City University της Νέας Υόρκης, ΗΠΑ. Ολοκλήρωσε τις διδακτορικές του σπουδές το 1994, ειδικεύθηκε στην Ανοσολογία και λιπίδια / Lipidomics και παρακολούθησε μεταδιδακτορικές

σπουδές εξειδίκευσης στην Ιατρική Βιοχημεία στο City College της Νέας Υόρκης, δίπλα στη παγκοσμίου φήμης καθηγήτρια CS Russell. Ο καθηγητής Πατρίκιος παρακολούθησε διάφορες μεταπτυχιακές ειδικότητες και είχε συνεργασίες με μεγάλης φήμης ιδρύματα, συμπεριλαμβανομένων του Mount Sinai και Albert Einstein στη Νέα Υόρκη. Επί χρόνια δίδασκε στο City University της Νέας Υόρκης και το Πανεπιστήμιο Hostos στη Νέα Υόρκη. Το 2001 βραβεύτηκε με υποτροφία για μαθήματα εξειδίκευσης Ανοσολογίας στο Scuola Superiore d'Immunologia Ruggero Cerrellini, Ιταλία. Τα ευρήματά του το 2002 σχετικά με την επίδραση των τηγανισμένων ελαίων στα ανθρώπινα ερυθρά αιμοσφαίρια έλαβαν διεθνές ενδιαφέρον και έχουν συζητηθεί από διάφορους Εθνικούς Οργανισμούς Τροφίμων και Φαρμάκων, συμπεριλαμβανομένου του Ηνωμένου Βασιλείου, καθώς και μέσω άρθρων σε περιοδικά υψηλού αντίκτυπου, όπως το New Scientist. Διατελεί ως κριτής σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά στο χώρο της Ιατρικής, Ιατρικής-Βιοχημεία, Φαρμακευτική-Therapeutics και Νευρολογίας και ως κριτής για ερευνητικές επιχορηγήσεις. Πρόσφατα επαναπατρίστηκε στην Κύπρο από Αμερική όπου και φιλοξενήθηκε από το Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου, στο Τμήμα Κυτταρογενετικής, ως ανεξάρτητος ερευνητής με τη δική του ερευνητική ομάδα. Τα εκτεταμένα ερευνητικά του ενδιαφέροντα περιλαμβάνουν μελέτες νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων των χρόνιων ασθενειών με τη χρήση Συστημάτων Ιατρικής, μέσω των συστημάτων Βιολογίας και Διατροφικής Βιολογίας, λιπιδία αιματογλουτινίνες, λεκτίνες, Ανοσολογία και τη χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων εναντίον μεταστατικών καρκινικών κυττάρων. Ο καθηγητής Πατρίκιος είναι μέλος πολλών

Διεθνών ενώσεων και οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων του Sigma Xi (Επιστημονική τιμητική μη κερδοσκοπική κοινωνία η οποία ιδρύθηκε το 1886 στο Πανεπιστήμιο του Cornell). Είναι ο συν-ιδρυτής και ένας εκ των διευθυντών της εταιρίας Palupa Medical Ltd (εταιρεία έρευνας και καινοτομίας), που πραγματοποίησε και ολοκλήρωσε με επιτυχία την κλινική δοκιμή φάσης II για το PLP10 και ο Διευθύνων Σύμβουλος της «Π. Αιθέρια Έλαια Επιχειρήσεις» (μια εταιρεία επεξεργασίας). Τώρα είναι ο επιστημονικός υπεύθυνος της φάσης III πολυκεντρικής κλινικής μελέτης για το PLP10. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 10 ετών έλαβε περισσότερα από 3 εκατομμύρια ευρώ σε επιδοτήσεις. Επί του παρόντος είναι Καθηγητής Ιατρικής, πρόεδρος και Αναπληρωτής Κοσμήτορας στη Ιατρική Σχολή του Ευρωπαϊκού Πανεπιστημίου Κύπρου και συνεργάτης έρευνας στο Ινστιτούτο Νευρολογίας και Γενετικής Κύπρου.



Πρόσφατη έρευνα του Ερευνητικού Ινστιτούτου IMS Health έδειξε ότι τα γενόσημα φάρμακα πέτυχαν ένα τρισεκατομμύριο δολάρια εξοικονόμηση κατά την τελευταία δεκαετία.

Γενόσημα Φάρμακα Μεγάλη είναι η προσφορά τους στην Παγκόσμια και Κυπριακή Οικονομία

Χριστάκης Σεργίδης, Medochemie, Λεμεσός

E.Mail: christakis.sergides@medochemie.com, Φεβρουάριος 2014

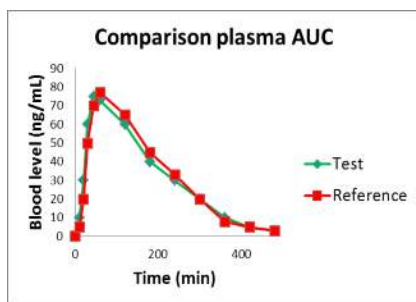
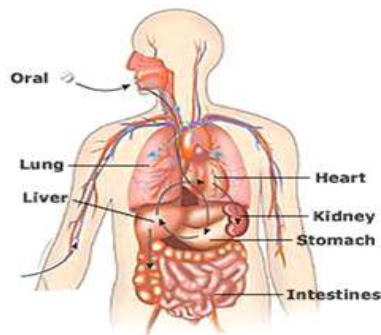
Τι είναι γενόσημο φάρμακο; Ένα γενόσημο φάρμακο περιέχει το ίδιο ενεργό συστατικό - η κινητήρια δύναμη πίσω από την θεραπευτική δράση ενός φαρμάκου - όπως το αρχικό προϊόν στο οποίο βασίζεται (επίσης γνωστό ως το προϊόν αναφοράς) και ως εκ τούτου είναι ανταλλάξιμο με το αρχικό προϊόν. Υπόκειται στην ίδια αυστηρή διαδικασία άδειοδοτησης όπως το προϊόν αναφοράς και προσφέρει την ίδια υψηλή ποιότητα και αποτελεσματικότητα, με κόστος το οποίο είναι σημαντικά χαμηλότερο. Μπορεί να διατίθεται στην αγορά μετά τη λήξη της πατέντας του αρχικού προϊόντος και αφού προηγουμένως επιστημονικά επαληθευτεί ότι είναι βιοϊσοδύναμο με αυτό. Δηλαδή, μετά από επιστημονική σύγκριση, το γενόσημο και το πρωτότυπο προϊόν θα πρέπει να καταδεικνύουν την ίδια ταχύτητα αποδέσμευσης και έκταση της βιολογικής διαθεσιμότητας της ενεργού ουσίας στον οργανισμό όταν χορηγείται στην ίδια δόση. Με απλά λόγια, το γενόσημο φάρμακο και το πρωτότυπο προϊόν πρέπει να είναι εξίσου αποτελεσματικά. Δηλαδή το γενόσημο θα πρέπει να εργάζεται ουσιαστικά με τον ίδιο τρόπο όπως το πρωτότυπο προϊόν στο σώμα του ασθενούς (Εικ. 1).

Πόσο διαρκεί η προστασία μιας πατέντας; Στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) η προστασία των πατέντων (διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας) διαρκεί για 20 χρόνια. Η προστασία αυτή μπορεί να επεκταθεί μέχρι και πέντε χρόνια από ένα συμπληρωματικό πιστοποιητικό προστασίας (Supplementary Protection Certificate: SPC). Αυτό έχει σχεδιαστεί για να αντισταθμίσει τους παραγωγούς για την περίοδο μεταξύ της κατάθεσης της αίτησης της πατέντας για ένα νέο φάρμακο και της έκδοσης άδειας για να το διαθέσει στην αγορά. Παραδείγματος χάριν η πιο κάτω πατέντα μας είχε υποβληθεί το 2009 και εκδόθηκε η άδεια της το 2012. Επομένως το πιο κάτω δίπλωμα ευρεσιτεχνίας μας μπορεί να έχει 23 χρόνια προστασία.

Στην ΕΕ τα γενόσημα φάρμακα μπορούν να διατίθενται στους ασθενείς μόνο μετά από τη λήξη των σχετικών διπλωμάτων ευρεσιτεχνίας και SPCs του αρχικού προϊόντος

Υπάρχουν διαθέσιμοι μηχανισμοί ασφαλείας για τα γενόσημα φάρμακα; Τα γενόσημα Φάρμακα αντιμετωπίζονται με τον ίδιο τρόπο όπως και τα πρωτότυπα προϊόντα, τα εργοστάσια παραγωγής γενοσήμων φαρμάκων

Απαιτούμενη Βιο-ισοδυναμία



Εικόνα 1

RECENT PATENT

Publication number	EP2403479 A1
Publication type	Application
Application number	EP20100707891
Publication date	Jan 11, 2012
Filing date	Mar 3, 2010
Priority date	Mar 3, 2009
Also published as	WO2010100197A1
Publication number	10707891, 10707891.7, 2010707891, EP 2403479 A1, EP 2403479A1, EP-A1-2403479, EP10707891, EP20100707891, EP2403479 A1, EP2403479A1
Inventors	Christakis Sergides Andreas Pittas



Εικόνα 2.



Εικόνα 3.



Εικόνα 4.

υπόκεινται σε επιθεωρήσεις βάσει των κανόνων ορθής παραγωγικής πρακτικής (GMP).

Οι παραγωγοί γενόσημων υποχρεούνται όπως και οι παραγωγοί των προτύπων φαρμάκων να παρακολουθούν συνεχώς τα προϊόντα τους από τη στιγμή που έχουν διατεθεί στην αγορά ακολουθώντας τις αρχές της ορθής πρακτικής διανομής- φαρμακοεπαγρύπνηση (ΦΕ).

Ανάπτυξη γενόσημων Φαρμάκων στην Medochemie: Η ανάπτυξη γενόσημων φαρμάκων στην Medochemie γίνεται από μια μεγάλη ομάδα έμπειρων επιστημόνων, που στην πλειοψηφία τους είναι κάτοχοι διδακτορικού διπλώματος, σε εργαστήρια έρευνας εξοπλισμένα με σύγχρονα μηχανήματα (Εικ. 2&3).

Επειδή τα φαρμακευτικά σκευάσματα μας εξάγονται σε περισσότερες από 100 χώρες, το εργαστήριο ελέγχου σταθερότητας της εταιρείας μας πραγματοποιεί μελέτες σταθερότητας στα τελικά προϊόντα σε 4 διαφορετικές συνθήκες αποθήκευσης σύμφωνα με τους κανονισμούς της Διεθνούς Διάσκευσης για την Εναρμόνιση (ICH) και καλύπτει τις διάφορες κλιματικές ζώνες στην οποία ανήκει κάθε χώρα (Εικ. 4), δηλαδή

Κλιματολογική Ζώνη II: $25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, RH = $60\% \pm 5\%$

Κλιματολογική Ζώνη III/Ιva: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, RH = $65\% \pm 5\%$

Κλιματολογική Ζώνη IVb: $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, RH = $75\% \pm 5\%$ και

Επιταχυνόμενες Συνθήκες: $40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$, RH = $75\% \pm 5\%$

Ποια είναι τα οφέλη που παρέχουν τα γενόσημα φάρμακα στην κοινωνία; Στην παρούσα οικονομική κατάσταση, με αυξανόμενες τις ευρωπαϊκές απαιτήσεις στις υπηρεσίες υγείας,

τα γενόσημα φάρμακα παρέχουν ένα σημαντικό όφελος στην κοινωνία με την διασφάλιση πρόσβασης των ασθενών σε υψηλής ποιότητας, ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα, ενώ μειώνουν σημαντικά το κόστος της φαρμακευτικής περίθαλψης. Αυτό εξασφαλίζει στον αγοραστή εξοικονόμηση πέραν του 20% του συνολικού κόστους, διασφαλίζοντας παράλληλα τη θεραπευτική ισοδυναμία.

Οι διαχειριστές των συστημάτων υγείας γνωρίζουν ότι με τα γενόσημα φάρμακα μπορούν να προσφέρουν περίθαλψη υψηλής ποιότητας, ενώ επιτυγχάνουν εξοικονομήσεις, οι οποίες μπορούν στη συνέχεια να διοχετευτούν πίσω στο τομέα της υγείας για να βοηθήσουν στη χρηματοδότηση ακριβότερων θεραπειών ή να στηρίξουν την έρευνα και την ανάπτυξη καινοτόμων προϊόντων. Επιπλέον, ο ανταγωνισμός από τα γενόσημα φάρμακα ενθαρρύνει τους κατασκευαστές πρωτότυπων όχι μόνο να μειώσουν τις τιμές τους, αλλά και για να αναπτύξουν νέα προϊόντα αναφοράς.

Οι αγορές γενόσημων φαρμάκων ξαπλώνονται με γρήγορους ρυθμούς σε ολόκληρο τον κόσμο με τις ΗΠΑ να έχουν τα πρωτεία.

Στις ΗΠΑ, τα γενόσημα φάρμακα αντιπροσωπεύουν το 70% όλων των συνταγών (Πηγή: IMS Health). Στην Ευρώπη, η διείσδυση ποικίλλει σημαντικά ανάλογα με τη χώρα, αλλά είναι πάνω από 50%. Οι εκτιμώμενες εξοικονομήσεις σε όλη την Ευρώπη από τη χρήση των γενόσημων φαρμάκων φθάνει το εντυπωσιακό ποσό των € 30 δισ. ετησίως.

Η Φαρμακευτική δαπάνη στην Κύπρο είναι γύρω στα 200 εκ ευρώ /χρόνο. Τα γενόσημα φάρμακα έχουν το 10% της αγοράς σε αξία αλλά το 25%-30% σε ποσότητες. Οι πιο πάνω αριθμοί αποδεικνύουν την σημαντική προσφορά των γενόσημων φαρμάκων στη Κυπριακή οικονομία. Τα πιο κάτω φαρμακευτικά σκευάσματα μας, συμβάλλουν σημαντικά στην οικονομία:



Κεντρικού νευρικού συστήματος



Αναλγητικά



OTC (Δεν απαιτείται συνταγή)



Anti-infective (καταπολέμηση λοιμώξεων/μολύνσεων)



Καρδιαγγειακά

Χωρίς να γίνεται συμβιβασμός στην ποιότητα ή στην ασφάλεια των καταναλωτών, τα γενόσημα φάρμακα μπορούν να συμβάλουν στην μείωση των δαπανών για την υγεία και να διαδραματίσουν πολύ σημαντικό ρόλο σε περίοδο παγκόσμιας οικονομικής κρίσης.

Σχετικά με τον Συγγραφέα

Ο Δρ. Χριστάκης Σεργίδης έχει ειδικότητα στην πειραματική Αναλυτική Χημεία. Δίδασκε και έκανε έρευνα για πολλά χρόνια στην Αμερική, στο Πανεπιστήμιο του Ντένβερ. Η έρευνα του βραβεύθηκε από την American Chemical Society και έχει δημοσιεύσει αρκετά άρθρα σε διάφορα επιστημονικά περιοδικά.

Από το 1996 εργάζεται σαν Διευθυντής των χημικών εργαστηρίων και σαν Διευθυντής έρευνας της εταιρείας Medochemie Ltd.



Κατά πόσον οι υπάρχουσες νομοθεσίες στον χώρο των φαρμάκων διασφαλίζουν την ασφαλή χρήση και χορήγηση των φαρμάκων; Ποιες επιπλέον ενέργειες θα πρέπει να γίνουν από όλους τους εμπλεκόμενους φορείς ώστε να γίνουν ακόμα ασφαλέστερα τα φάρμακα;

Υπάρχουν αυστηρότερες νομοθετικές ρυθμίσεις όσο αφορά τα φάρμακα στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Μερικές από αυτές είναι τα πρωτόκολλα διεξαγωγής των κλινικών δοκιμών, η φαρμακοεπαγρύπνηση καθώς και διάφορες εκστρατείες που διενεργούνται, όπως αυτές κατά των πλαστών φαρμάκων.

Στον ραγδαία αναπτυσσόμενο χώρο των φαρμάκων, νέες προκλήσεις θα εμφανίζονται συνεχώς. Για αντιμετώπιση των όποιων προβλημάτων προκύψουν, χρειάζεται η συνεργασία μεταξύ όλων των ενδιαφερομένων μερών όπως των κρατικών αρχών, των φαρμακευτικών εταιρειών, των επαγγελματιών υγείας και των ασθενών.

Η ασφάλεια των φαρμάκων στις μέρες μας και οι νέες προκλήσεις

Ανδρέας Βασιλείου, Υπεύθυνος Τμήματος Ασφάλειας Φαρμάκων / Φαρμακοεπαγρύπνησης, Remedica Ltd.

E.Mail: a.vasiliou@remedica.com.cy, Φεβρουάριος 2014



Ένα από τα πρώτα ζητήματα που προκύπτουν όταν κάποιος αναφέρεται στα φάρμακα είναι κατά πόσο αυτά είναι ασφαλή. Ο προβληματισμός αυτός όμως δεν είναι προϊόν των ημερών μας. Στην σύγχρονη ιστορία υπάρχουν πολλά παραδείγματα, όπου γιατροί και κρατικές αρχές προβληματίστηκαν με την ασφάλεια κάποιων φαρμάκων. Το 1912, ο Αμερικάνικος Ιατρικός Σύλλογος συναντήθηκε για να εξετάσει θανάτους που συνδέονταν με την χρήση του χλωροφόρμιου ως αναισθητικό σε χειρουργικές επεμβάσεις[1]. Επίσης κατά τα τέλη της δεκαετίας του 1950' και αρχές της δεκαετίας του 1960', όπου η θαλιδομίδη κυκλοφορούσε σε πέραν των 46 χωρών, υπήρχαν ερευνητές που έκρουαν τον κώδωνα του κινδύνου σχετικά με την ασφάλεια της. Όταν λήφθηκε η απόφαση για απόσυρση της από τις αγορές των περισσότερων χωρών το 1961, περίπου 10000 παιδιά είχαν γεννηθεί με φωκομέλια (μικρά ή μη ανεπτυγμένα άκρα)[2]. Θα έλεγε κανείς ότι η θαλιδομίδη ήταν το έναυσμα για δημιουργία ενός ισχυρού πλαισίου για διακρίβωση της ασφάλειας των φαρμάκων.

Ενέργειες που έγιναν διαχρονικά για την διακρίβωση της ασφάλειας των φαρμάκων

1. Αυστηρότερα πρωτόκολλα κλινικών μελετών

Όλο και αυστηρότερα πρωτόκολλα κλινικών μελετών ζητούνται από τις κρατικές αρχές, ώστε

να αδειοδοτήσουν ένα νέο φάρμακο. Μερικές από τις αρχές που έχουν εισαχθεί στα πρωτόκολλα (πέραν αυτών που αναφέρονται στην διακήρυξη του Ελσίνκι από το 1964) είναι:

- ο μεγάλος αριθμός συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες από διάφορες φυλετικές ομάδες,
- η λεπτομερής καταγραφή από τους ερευνητές που διεξάγουν τις κλινικές μελέτες, όλων των στοιχείων που αφορούν την ασφάλεια έστω και αν παρουσιαστούν μεμονωμένα σε ένα μόνο συμμετέχοντα ή έστω και αν ο ερευνητής θεωρεί ότι δεν σχετίζονται με το φάρμακο,
- τα εξελιγμένα μαθηματικά, στατιστικά και τεχνολογικά μοντέλα για ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτών.

Επίσης για να διεξαχθεί μια κλινική μελέτη σε ένα ερευνητικό κέντρο, θα πρέπει αυτό το κέντρο να είναι πιστοποιημένο με τους Κανόνες Καλής Εργαστηριακής Πρακτικής και Καλής Κλινικής Πρακτικής που εκδίδονται από τις αντίστοιχες κρατικές αρχές, ενώ πριν αρχίσει η κλινική μελέτη, το πρωτόκολλο της θα πρέπει να εγκριθεί από μια επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του αντίστοιχου κράτους όπου θα διεξαχθεί. Οι κρατικές αρχές έχουν το δικαίωμα, κατά την διάρκεια κλινικών μελετών να επιθεωρήσουν και να ελέγξουν το ερευνητικό κέντρο αν πληροί τους όρους που αναφέρονται στο πρωτόκολλο της συγκεκριμένης κλινικής μελέτης. Την ίδια στιγμή η Ευρωπαϊκή Ένωση έχει προχωρήσει με την δημιουργία και

ΕΛΛΗΝΙΚΑ: «▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.»

Εικόνα 1. Το αντεστραμμένο μαύρο τρίγωνο μαζί με την επεξήγηση του, όπως θα προστεθεί στο φύλλο οδηγιών χρήσης ορισμένων φαρμάκων^[5].

εφαρμογή της οδηγίας 2001/20/EC στην οποία δίδονται κατευθυντήριες οδηγίες για το πώς πρέπει να διεξάγεται μια κλινική έρευνα αποδεκτή από τις Ευρωπαϊκές αρχές.

Όλα τα παραπάνω έχουν σαν αποτέλεσμα πλέον για να βγει ένα νέο φάρμακο στην αγορά να χρειάζονται περίπου 12 χρόνια προ-κλινικών (μελέτες σε ζώα) και κλινικών μελετών[3], ενώ το κόστος υπολογίζεται γύρω στο 1.3 δις δολάρια[4].

Όσο αφορά τα γενόσημα φαρμακευτικά προϊόντα (generic products), θα πρέπει να αποδεικνύεται μέσω μελετών βιοισοδυναμίας, ότι είναι ισάξια με τα πρότυπα προϊόντα για να μπορούν να αδειοδοτούνται. Οι μελέτες βιοισοδυναμίας είναι κλινικές μελέτες που γίνονται σε συγκεκριμένο αριθμό ασθενών ή υγείων εθελοντών και αν αποδειχθεί μέσω μαθηματικής και στατιστικής ανάλυσης των αιματολογικών αποτελεσμάτων, ότι οι ασθενείς ή οι υγείς εθελοντές είχαν τις ίδιες συγκεντρώσεις φαρμάκου στο αίμα στο ίδιο χρονικό διάστημα, είτε όταν λάμβαναν το γενόσημο είτε το πρότυπο, τότε τα 2 σκευάσματα θεωρούνται βιοισοδύναμα.



Εικόνα 2. Παράδειγμα κολλητικής ταινίας στην εξωτερική συσκευασία φαρμάκου.

Φαρμακοεπαγρύπνηση. Οι παραπάνω ενέργειες αν και βοήθησαν στην μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών αλλά και στην αύξηση της αποτελεσματικότητας των φαρμάκων, εντούτοις δεν έδωσαν την οριστική λύση που θα περίμενε κανείς. Φάρμακα εξακολουθούσαν να βγαίνουν στην αγορά, ενώ αποδεικνύετο μετά από πολλά χρόνια ότι δεν είχαν την απαιτούμενη αποτελεσματικότητα ή είχαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Έτσι η ανάγκη εποπτείας και καταγραφής των στοιχείων αποτελεσματικότητας και ανεπιθύμητων ενεργειών των φαρμάκων τόσο κατά την διάρκεια των κλινικών μελετών όσο και μετά την αδειοδότηση τους ήταν επιβεβλημένη. Το 2001, η Ευρωπαϊκή Ένωση θέσπισε και επίσημα τον όρο φαρμακοεπαγρύπνηση (επιστήμη και οι ενέργειες που σχετίζονται με την ανίχνευση, αξιολόγηση, κατανόηση και πρόληψη ανεπιθύμητων καταστάσεων ή οποιωνδήποτε άλλων ιατρικά σχετιζόμενων προβλημάτων), μέσω της οδηγίας 2001/83/EC, και υποχρέωσε τις φαρμακευτικές εταιρείες, τις Ευρωπαϊκές κρατικές αρχές υγείας, αλλά και τον ίδιο τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων να δημιουργήσουν και να συντηρούν σύστημα φαρμακοεπαγρύπνησης με απώτερο σκοπό την προστασία των ασθενών και της δημόσιας υγείας. Σήμερα, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων συνδεδεμένος ηλεκτρονικά μέσω μίας ηλεκτρονικής βάσης δεδομένων (EudraVigilance), τόσο με τις κρατικές αρχές όσο και με τις φαρμακευτικές εταιρείες στην Ευρωπαϊκή Ένωση, συλλέγει κεντρικά όλες αυτές τις πληροφορίες ασφάλειας και αφού τις μελετήσει και αξιολογήσει, λαμβάνοντας υπόψη

τα οφέλη και τους κινδύνους του κάθε φαρμάκου, προβαίνει στις απαιτούμενες ενέργειες για την διασφάλιση της υγείας των ασθενών μέσα στο συντομότερο χρονικό διάστημα. Η χρήση του αντεστραμμένου μαύρου τριγώνου στις οδηγίες χρήσης ορισμένων φαρμάκων, με την ένδειξη ότι αυτό το προϊόν τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση, είναι ένα από τα πιο πρόσφατα μέτρα φαρμακοεπαγρύπνησης που λήφθηκαν, ώστε να ενημερώνεται ο ασθενής ότι η ασφάλεια του φαρμάκου που χρησιμοποιεί δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως.

Εκστρατείες κατά των πλαστών φαρμάκων. Τα τελευταία χρόνια η αγορά φαρμάκων μέσω διαδικτύου αυξάνεται είτε λόγω των μειωμένων τιμών, είτε λόγω του φόβου για κοινωνικό στιγματισμό (π.χ. σεξουαλική δυσλειτουργία). Όμως μόνο το 2% των διαδικτυακών 'φαρμακείων' είναι νόμιμα, ενώ πέραν του 50% των φαρμάκων που αγοράζονται από το διαδίκτυο είναι πλαστά[6] (σε σκευάσματα που αγοράστηκαν από διαδικτυακά 'φαρμακεία' βρέθηκαν ουσίες που περιέχονται σε ποντικοφάρμακα και οδήγησαν ασθενείς μέχρι και στον θάνατο). Στις 20-27/9/2011, η Interpol, με την συνδρομή των αστυνομικών αρχών και των ταχυδρομείων 81 κρατών, κατάσχε 2,4 εκατομμύρια πλαστά φάρμακα[7]!!! Η οδηγία 2011/62/EC προσπαθεί να βάλει φρένο στην ξέφρενη αγορά φαρμάκων μέσω διαδικτύου με την χρήση ενός πανευρωπαϊκού λογότυπου, το οποίο μόλις το δει ο ασθενής θα γνωρίζει ότι το διαδικτυακό φαρμακείο είναι αδειοδοτημένο. Επίσης μέσω αυτής της οδηγίας γίνεται προσπάθεια για έλεγχο όλης της αλυσίδας της φαρμακευτικής αγοράς, ώστε να μειωθεί η πιθανότητα εισαγωγής στην Ευρωπαϊκή αγορά πλαστών φαρμάκων. Πλέον όλοι οι παρασκευαστές φαρμακευτικών προϊόντων, πέραν του ότι θα πρέπει να κατέχουν το πιστοποιητικό Καλής Παρασκευαστικής Πρακτικής, θα πρέπει να διασφαλίζουν ότι και οι παρασκευαστές των πρώτων υλών έχουν το αντίστοιχο πιστοποιητικό, αναγνωρισμένο από την Ευρωπαϊκή Ένωση, ενώ θα διανέμουν τα φάρμακα τους μόνο σε αδειοδοτημένους χονδρέμπορους. Τέλος, μέτρα που αφορούν την εξωτερική συσκευασία ξεκίνησαν να εφαρμόζονται ή αναμένεται να χρησιμοποιηθούν, όπως η εισαγωγή ειδικής κολλητικής ταινίας που αν ανοιχτεί δεν θα μπορεί να επανακολληθεί (Εικ. 2), με αποτέλεσμα ο ασθενής να ξέρει, αν το φάρμακο που προμηθεύτηκε έχει πειραχτεί ή όχι.

Έχουν γίνει αρκετές ενέργειες μέχρι σήμερα ώστε να διασφαλιστεί η ασφαλής χρήση και χορήγηση των φαρμάκων. Όμως σε ένα ραγδαία αναπτυσσόμενο περιβάλλον όπως αυτό των φαρμάκων, είναι σχεδόν σίγουρο ότι νέα θέματα

ασφάλειας θα αναδύονται συνεχώς. Ένα από τα θέματα που ξεκίνησαν να απασχολούν την επιστημονική κοινότητα και αναμένεται να την απασχολήσει ακόμα περισσότερο στο μέλλον είναι η κατάχρηση των αντιβιοτικών. Υπολογίζεται ότι στην Ευρώπη κάθε χρόνο, 400 χιλιάδες πολίτες νοσηλεύονται λόγω ανθεκτικών μικροοργανισμών που προήλθαν από την κατάχρηση των αντιβιοτικών, ενώ πάνω από 25000 χάνουν την ζωή τους από ανθεκτικούς μικροοργανισμούς[8]. Ήδη η Σουηδία έχει δημιουργήσει γραπτές οδηγίες για την χρήση των αντιβιοτικών, ενώ αυτό αναμένεται να ακολουθηθεί και από τις υπόλοιπες Ευρωπαϊκές χώρες.

Τέλος η πιο μεγάλη πρόκληση που αντιμετωπίζει ο φαρμακευτικός κλάδος, έχει να κάνει με τους ίδιους τους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας (ιατρούς, φαρμακοποιούς, νοσοκόμους κ.τ.λ.). Καταβάλλονται προσπάθειες, και στο μέλλον αναμένεται να εντατικοποιηθούν, τόσο από τις κρατικές αρχές όσο και από τις φαρμακευτικές εταιρείες, να πειστούν οι ασθενείς και οι επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες φαρμάκων που παθαίνουν ή έρχονται εις γνώσιν τους. Θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι αναφέροντας μια ανεπιθύμητη ενέργεια δεν καταδεικνύουν σαν ένοχο την φαρμακευτική εταιρεία που το παρασκευάζει, αλλά την βοηθούν τόσο αυτή, όσο και όλη την επιστημονική κοινότητα να κατανοήσει ακόμα καλύτερα το φάρμακο, με απώτερο σκοπό να προστατευτεί το σύνολο των ασθενών, με προληπτικά μέτρα που τυχόν να παρθούν. Θα πρέπει να θεωρηθεί σαν συνεισφορά του ασθενή και του επαγγελματία υγείας στην δημόσια υγεία.

Βιβλιογραφία

- [1] Thorpe C.M., Spence A.A. Clinical evidence for delay chloroform poisoning, British journal of Anaesthesia 1997; 79: 402-409
[2] Kim J.H., Scialli A.R.. Thalidomide: The tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. Toxicological sciences 122(1), 1-6(2011)

[3] Σιβολαπένκο Γ.Β. Προ-κλινική και κλινική Φαρμακευτική έρευνα-Κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής. Πανεπιστήμιο Πατρών. 2009

[4] Καφατάκης Γ.. Εξελίξεις και Ανατροπές στη διεθνή φαρμακευτική αγορά στη νέα δεκαετία. Διαλέξεις φαρμακευτικού Μάρκετινγκ – Πανεπιστημίων Πατρών. Πάτρα. 2010.

[5] Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείου Υγείας Κύπρου. Αλλαγές στις πληροφορίες για τα φαρμακευτικά προϊόντα, συνέπεια της νέας νομοθεσίας για την φαρμακοεπαγρύπνηση, Λευκωσία, 2013.

[6] Συμβούλιο Φαρμάκων και Φαρμακευτικές Υπηρεσίες Υπουργείου Υγείας. Πόσο αξίζει η υγεία σου; Πόσο αξίζει η ζωή σου;. Κύπρος. 2011.

[7] Interpol. Global operation strikes at online supply of illegal and counterfeit medicines worldwide. Lyon. 29/11/2011.

[8] World Health Organisation, Regional office for Europe. Antimicrobial resistance. Europe.

Σχετικά με τον Συγγραφέα

Ο Ανδρέας Βασιλείου γεννήθηκε στη Λεμεσό το 1985, αλλά κατάγεται από την κατεχόμενη Αμμόχωστο. Σπούδασε στο τμήμα φαρμακευτικής του Πανεπιστημίου Πατρών από όπου αποφοίτησε το 2010. Απότην την χρονική περίοδο διεξάγει μεταπτυχιακές σπουδές στο αντικείμενο του Σχεδιασμού Υπηρεσιών Υγείας και της Πολιτικής Υγείας. Από το 2010 εργάζεται στην φαρμακοβιομηχανία Remedica Ltd, κατέχοντας την θέση του Υπεύθυνου Ασφάλειας Φαρμάκων / Φαρμακοεπαγρύπνησης.



Στη Γενική Συνέλευση της EuCheMS του 2013 έδωσαν το παρόν τους 32 Χημικές Ενώσεις (μέλη της EuCheMS) από 27 χώρες (26 Ευρωπαϊκές χώρες και το Ισραήλ).

Η ΠΕΕΧ παρούσα στη Γενική Συνέλευση 2013 της EuCheMS



Η Ουγγρική Ένωση Χημικών (Hungarian Chemical Society) διοργάνωσε και φιλοξένησε τον Οκτώβριο του 2013 στην πρωτεύουσα της Ουγγαρίας, στην όμορφη Βουδαπέστη, την ετήσια Γενική Συνέλευση της Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Χημικών και Μοριακών Επιστημών EuCheMS (European Association for Chemical and Molecular Sciences).

Στη Γενική Συνέλευση του 2013 έδωσαν το παρόν τους 32 Χημικές Ενώσεις (μέλη της EuCheMS) από 27 χώρες (26 Ευρωπαϊκές χώρες και το Ισραήλ). Επί πλέον παρόντες ήταν το Προεδρείο και τα μέλη της Εκτελεστικής Επιτροπής της EuCheMS, Πρόεδροι ή εκπρόσωποι των διαφόρων τομέων που λειτουργούν στη EuCheMS (Divisions ή Working Parties) καθώς και άλλοι προσκεκλημένοι Χημικοί. Η Παγκύπρια Ένωση Επιστημόνων Χημικών (και η Κύπρος) εκπροσωπήθηκε στη Γενική Συνέλευση από τον Αντιπρόεδρο της ΠΕΕΧ Ηλία Σπ. Ηλία.

Οι εργασίες της Γενικής Συνέλευσης έγιναν το διήμερο 24-25 Οκτωβρίου 2013 σε αίθουσα του ξενοδοχείου της Βουδαπέστης Flamenco Danubius. Ανάμεσα στα θέματα που απασχόλησαν τη Γενική Συνέλευση ήταν και η εκλογή νέου Προέδρου της EuCheMS καθώς και η εκλογή νέων μελών της Εκτελεστικής Επιτροπής, σε αντικατάσταση μελών των οποίων η θητεία έληξε.

Τα κυριότερα σημεία με τα οποία ασχολήθηκε η Γενική Συνέλευση (ΓΣ) στο διήμερο ήταν:

1. Ενημέρωση από τον Αυστριακό Πρόεδρο της EuCheMS Ulrich Schubert για τις επικείμενες δραστηριότητες της EuCheMS.
2. Ανάπτυξη της πολιτικής της EuCheMS από την Γραμματέα της EuCheMS Nineta Majicen.
3. Παρουσίαση του έργου και των δραστηριοτήτων που έγιναν στους τομείς της EuCheMS από την Ουγγαρέζα Χημικό Livia Sarkadi.
4. Εκλογή νέου Προέδρου της EuCheMS. Μοναδικός υποψήφιος ήταν ο Βρετανός David Cole-Hamilton, ο οποίος και εκλέγηκε (βάσει του καταστατικού απαιτείται η εξασφάλιση συγκεκριμένου αριθμού θετικών ψήφων). Αναλαμβάνει καθήκοντα μέσα στο 2014.
5. Εκλογή νέων μελών της Εκτελεστικής Επιτροπής. Προτάθηκε (και έγινε αποδεκτό από τα μέλη της ΓΣ) όπως εκλεγούν 5 νέα μέλη (αντί 4) σε αντικατάσταση των τεσσάρων μελών των οποίων η θητεία λήγει για σκοπούς απαρτίας στις συνεδριάσεις.

Υπήρξαν 7 υποψηφιότητες για τις πέντε θέσεις της Εκτελεστικής Επιτροπής:

- Prof. Boguslaw Buszewski (Πολωνία)
- Prof. Michael Droscher (Γερμανία)
- Prof. Pilar Goya (Ισπανία)
- Prof. Ivanka Popovic (Σερβία)
- Prof. Victor Radu (Ρουμανία)
- Prof. Livia Simon Sarkadi (Ουγγαρία) και
- Prof. Saskia M. Van der Vies (Ολλανδία)

Τελικά, βάσει των ψήφων που πήρε ο καθένας από τους υποψηφίους, προτάθηκε στη ΓΣ (και έγινε αποδεκτό) όπως εκλεγούν και οι έξι





πρώτοι. Αποκλείστηκε (τι κρίμα !) ο συνάδελφος χημικός Prof. Victor Radu (από τη Ρουμανία).

6. Αλλαγές στο καταστατικό της EuCheMS. Οι αλλαγές που προτάθηκαν και έγιναν θα εγκριθούν επίσημα σε επόμενη έκτακτη Γενική Συνέλευση της EuCheMS (τον Μάρτιο του 2014 στις Βρυξέλλες) βάσει της Βελγικής Νομοθεσίας.

7. Πρόταση για απόφαση από τη ΓΣ (εγκρίθηκε) για εγγραφή της Ένωσης Χημικών Εσθονίας ως νέο μέλος της EuCheMS.

8. Πρόταση για απόφαση από τη ΓΣ (εγκρίθηκε) για διάλυση του Τομέα Ηλεκτροχημείας.

9. Ενημέρωση για τις συνδρομές κάθε χημικής ένωσης για το 2013 και οικονομική ανάλυση για το 2014 από τον Ιταλό Ταμία της EuCheMS Francesko De Angelis. Παρουσίαση και έγκριση του προϋπολογισμού για το 2014.

10. Ενημέρωση για το 5ο Συνέδριο Χημείας της EuCheMS 2014 το οποίο θα γίνει στην Κωνσταντινούπολη (31 Αυγούστου – 4 Σεπτεμβρίου 2014). Την Επιστημονική Επιτροπή του Συνεδρίου απαρτίζουν ο Βρετανός Nick Westwood και η Ρουμάνα Maria-Cristina Todasca. (Περισσότερες πληροφορίες για το Συνέδριο υπάρχουν στην ιστοσελίδα της EuCheMS).

11. Επίσημη εξαγγελία της επόμενης ΓΣ της EuCheMS τον Οκτώβριο του 2014 στο Torun της Πολωνίας (πλειοψήφισε έναντι των υποψηφιοτήτων για Κωνσταντινούπολη ή Σκόπια).

12. Ανεπίσημη εξαγγελία της ΓΣ της EuCheMS του 2015 στο Innsbruck (Αυστρία).

Το βράδυ της Πέμπτης 24 Οκτωβρίου 2013 η Ουγγρική Ένωση Χημικών παρέθεσε στο ξενοδοχείο Flamenco Danubius επίσημο δείπνο με φολκλορικό και άλλο πλούσιο καλλιτεχνικό πρόγραμμα προς τιμή των Χημικών (και των συνοδών τους) που παρέστησαν στη Γενική Συνέλευση 2013 της EuCheMS στη Βουδαπέστη. Στη διάρκεια του δείπνου ο Γερμανός Χημικός Wolfram Koch παρουσίασε τα κυριότερα σημεία της δεκάχρονης διαδρομής-πορείας της EuCheMS (από FECS σε EuCheMS). Ως γνωστό η καινούργια ονομασία EuCheMS εφαρμόστηκε για πρώτη φορά στη Γενική Συνέλευση του 2005 στη Λευκωσία.

Προτού κλείσουμε την αναφορά αυτή, θεωρούμε αναγκαίο και επιβεβλημένο να υπογραμμίσουμε (και να ευχαριστήσουμε) την υπέροχη φιλοξενία της Ουγγρικής Ένωσης Χημικών. Εγκαταλείποντας τον εντυπωσιακό Δούναβη και την μαγευτική Βουδαπέστη, δίνουμε ραντεβού τον Οκτώβριο του 2014 στη ΓΣ της EuCheMS στην Πολωνία (δώδεκα χρόνια μετά τη Γενική Συνέλευση του Πόζναν) !

Ηλίας Σπύρου Ηλία
Αντιπρόεδρος ΠΕΕΧ
Καθηγητής Χημείας ΜΕ



Οι τελευταίες Γενικές Συνελεύσεις της EuCheMS (πρώην FECS)

2001	Οπόρτο	Πορτογαλία
2002	Πόζναν	Πολωνία
2003	Βαρκελώνη	Ισπανία
2004	Βουκουρέστι	Ρουμανία
2005	Λευκωσία	Κύπρος
2006	Μόσχα	Ρωσσία
2007	Φρανκφούρτη	Γερμανία
2008	Σταβάγκερ	Νορβηγία
2009	Ιντερλάκεν	Ελβετία
2010	Bled	Σλοβενία
2011	Βελιγράδι	Σερβία
2012	Δουβλίνο	Ιρλανδία
2013	Βουδαπέστη	Ουγγαρία
2014	Torun	Πολωνία

ΕΠΙΣΤΟΛΗ ΠΡΟΣ ΤΟΝ ΥΠΟΥΡΓΟ ΠΑΙΔΕΙΑΣ

ΠΡΟΣ: κ. Κυριάκο Κερεβέζο
Υπουργό Παιδείας και Πολιτισμού

Έντιμε κύριε Υπουργέ

Θέμα: Συνάντηση της ΠΕΕΧ και του ΣΥ.ΧΗ.ΚΑ. με τον Υπουργό Παιδείας για τα φλέγοντα θέματα στο χώρο της Χημικής Εκπαίδευσης

Η επιστολή μας αυτή αποτελεί συνέχεια προηγούμενης που είχε κατατεθεί στον προκάτοχό σας (ημερ. 13/2/2012) και δυστυχώς δεν έτυχε απάντησης

Εκ μέρους της Παγκύπριας Ένωσης Επιστημών Χημικών (ΠΕΕΧ) και του Συνδέσμου Καθηγητών Χημείας (ΣΥ.ΧΗ.ΚΑ.) θεωρούμε υποχρέωσή μας να καταθέσουμε ενώπιόν σας τον προβληματισμό, την αγωνία, αλλά και τις εισηγήσεις μας για τα φλέγοντα θέματα της Χημικής Εκπαίδευσης στον τόπο μας. Αναφερόμαστε ιδιαίτερα στα εξής:

- (α) Ώρες διδασκαλίας του μαθήματος της Χημείας στη Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση,
- (β) Νέα ωρολόγια - αναλυτικά προγράμματα στα πλαίσια των αλλαγών για την εκπαιδευτική μεταρρύθμιση και
- (γ) Τη θέση της Χημείας ως υποχρεωτικά εξεταζόμενο μάθημα για εισδοχή σε πανεπιστημιακά τμήματα.

Πιστεύουμε ότι έχουμε τη δυνατότητα, λόγω της στενής σχέσης μας με το αντικείμενο της Χημείας και με τον ευρύτερο χώρο της Επιστήμης και της Εκπαίδευσης, να συμβάλουμε στη διαμόρφωση μιας ορθολογιστικής πολιτικής για αυτά που μπορούν και πρέπει να γίνουν στο χώρο της χημικής εκπαίδευσης μέσα στις ταχύτατα διαμορφούμενες σύγχρονες συνθήκες, με στόχο πάντα την ανάπτυξη και πρόοδο στον τόπο μας.

(α) Ώρες διδασκαλίας του μαθήματος της Χημείας στη Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση
 Είναι κοινά διαπιστωμένη η δυσμενής μεταχείριση που τυγχάνει τα τελευταία χρόνια το μάθημα της Χημείας στο Γυμνάσιο και στο Λύκειο. Το μάθημα έφτασε να διδάσκεται μία ώρα την εβδομάδα στις Β και Γ Γυμνασίου και στην Α Λυκείου. Σύμφωνα με έρευνες σε ευρωπαϊκό επίπεδο, (Euridice) σε καμία Ευρωπαϊκή χώρα, δεν διδάσκεται η Χημεία μία περίοδο την εβδομάδα. Οι ώρες διδασκαλίας της θα πρέπει να είναι τουλάχιστον ίσες με αυτές των άλλων μαθημάτων φυσικών επιστημών.

(β) Νέα ωρολόγια - αναλυτικά προγράμματα στα πλαίσια των αλλαγών για την εκπαιδευτική μεταρρύθμιση και

Στο πλαίσιο της συζήτησης για την Εκπαιδευτική Μεταρρύθμιση, το 2009, η Επιτροπή αναθεώρησης των αναλυτικών προγραμμάτων της Χημείας (σε συμφωνία με εκείνη της Φυσικής) είχε προτείνει κοινό μάθημα Φυσικών Επιστημών για τις δύο πρώτες τάξεις του Γυμνασίου.

Η πρόταση αυτή, χωρίς καμία ενημέρωση, «έφυγε» από το τραπέζι!

Στη συνέχεια, στη συζήτηση για τα ωρολόγια προγράμματα και στην πρόταση που κατατέθηκε από το Υ.Π.Π., δόθηκαν στο μάθημα της Χημείας δύο διδακτικές περιόδοι την εβδομάδα για τη Β και Γ Γυμνασίου και Α Λυκείου. Μάλιστα η απόφαση αυτή εφαρμόζεται πιλοτικά σε τέσσερα Γυμνάσια κατά το σχολικό έτος 2012-2103 και κατά το τρέχον. Επιπρόσθετα στην ίδια βάση συνεγράφησαν νέα βιβλία και άλλα διδακτικά βοηθήματα σε μεγάλες ποσότητες, με στόχο τη γενική εφαρμογή του προγράμματος σε όλα τα Γυμνάσια της Κύπρου από το επόμενο σχολικό έτος. Δυστυχώς, φαίνεται ότι και αυτοί οι σχεδιασμοί θα τεθούν στο συρτάρι



με αποτέλεσμα τα μεγάλα ποσά που δαπανήθηκαν για την εκτύπωση των νέων βιβλίων να έχουν πεταχτεί στον αέρα.

Η Χημεία είναι μια από τις Φυσικές Επιστήμες και αποτελεί τη βάση πολλών άλλων επιστημών (μεταξύ αυτών της Ιατρικής και των Βιολογικών Επιστημών) και είναι αδύνατον να διδαχθεί και να εμπεδωθεί με μονόωρα μαθήματα στη δευτεροβάθμια εκπαίδευση. Τα αποτελέσματα αυτής της πρακτικής είναι γνωστά και τραγικά.

Σύγχρονα αναλυτικά προγράμματα που στοχεύουν στη σύνδεση της ύλης του μαθήματος με την καθημερινή εμπειρία (η Χημεία είναι ιδιαίτερα κατάλληλο μάθημα για μια τέτοια προσέγγιση, λόγω της στενής της σχέσης με το περιβάλλον, τη βιολογική δομή του μικρόκοσμου και την καθημερινή ζωή) είναι αδύνατον να σχεδιασθούν και να αναπτυχθούν μέσα σε τόσο στενά χρονικά διδακτικά πλαίσια. Η πρότασή μας ήταν και παραμένει (αν δεν είναι δυνατή η διδασκαλία ενοποιημένου μαθήματος Φυσικών Επιστημών στο Γυμνάσιο) να αντιμετωπισθεί εφεξής η Χημεία ως ισότιμη με τις άλλες Φυσικές Επιστήμες και να έχει τον ίδιο αριθμό ωρών στο Γυμνάσιο με τις άλλες Φυσικές Επιστήμες.



(γ) Η Χημεία ως υποχρεωτικά εξεταζόμενο μάθημα για εισδοχή σε πανεπιστημιακά τμήματα

Όσον αφορά το θέμα της εξέτασης του μαθήματος για εισδοχή σε πανεπιστημιακά τμήματα παρατηρούμε ότι η Χημεία συνεχίζει να μην είναι υποχρεωτικά εξεταζόμενο μάθημα, πρακτικά σε κανένα κύκλο σπουδών. Έτσι διαιωνίζεται η τρέχουσα κατάσταση, όπου μπορεί κανείς να γίνει δεκτός σε χημικό τμήμα και άλλα συναφή τμήματα χωρίς να έχει διδαχθεί Χημεία στο Λύκειο! Το ίδιο ισχύει και για πλείστα άλλα τμήματα, όπως π.χ. Βιολογία και άλλες επιστήμες υγείας, Ιατρική, πολλούς κλάδους της μηχανικής κλπ, όπου είναι επιβεβλημένη η γνώση Χημείας από το Λύκειο. Για να κατανοήσετε το μέγεθος του προβλήματος σας ενημερώνουμε ότι πρόσφατη έρευνα της Ένωσης Ελλήνων Χημικών (ΕΕΧ) κατέδειξε ότι η Χημεία διδάσκεται σε συνολικά 160 τμήματα των Ελληνικών Πανεπιστημίων και ΤΕΙ! Η έλλειψη εκπαίδευσης στη Χημεία οδηγεί σε τεράστια προβλήματα φοίτησης, όπως μπορεί να σας βεβαιώσει ο υπογράφων Πρόεδρος της ΠΕΕΧ, που τυγχάνει να είναι πανεπιστημιακός δάσκαλος.

Έντιμε κύριε Υπουργέ

Η Χημεία είναι βασική επιστήμη, απαραίτητη σε πλήθος άλλων επιστημών, αλλά και βασικό στοιχείο της γνώσης και της κουλτούρας που πρέπει να διαθέτει στην περίπλοκη σύγχρονη κοινωνία ο κάθε ενεργός πολίτης, ώστε να κατανοεί περιβαλλοντικά, καταναλωτικά, ιατρικά κ.α. προβλήματα. Ως εκ τούτου, σας παρακαλούμε όπως βοηθήσετε να τεθεί ένα τέλος στην αδικία που γίνεται εις βάρος της χημικής εκπαίδευσης και στη συστηματική υποβάθμιση της επιστημονικής κουλτούρας της κοινωνίας μας. Θα θέλαμε φυσικά να ακούσουμε και το δικό σας προβληματισμό και τις προθέσεις σας στα πλαίσια της διαμορφούμενης πολιτικής του Υπουργείου σας.



Σε αυτό το πλαίσιο είναι παράκληση μας όπως διευθετηθεί το συντομότερο δυνατό συνάντηση αντιπροσωπείας μας μαζί σας, για μία γόνιμη ανταλλαγή απόψεων αναφορικά με τα φλέγοντα θέματα που θίγει η επιστολή μας.

Εν αναμονή λήψης της απάντησής σας.

Με τιμή

Για το Διοικητικό Συμβούλιο της ΠΕΕΧ
ΣΥ.ΧΗ.ΚΑ.

Για το Δ.Σ. του

Ανακοίνωση του Νέου Συμβουλίου των Νέων Χημικών της ΠΕΕΧ

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Βρίσκομαι στην ευχάριστη θέση να καλωσορίσω το πρώτο τεύχος του περιοδικού μας για το 2014 και να ανακοινώσω την εκλογή νέου συμβουλίου του τμήματος νέων χημικών της ΠΕΕΧ. Από αυτό το τεύχος και έπειτα το ηλεκτρονικό περιοδικό Περί Χημείας, θα φιλοξενεί μόνιμη στήλη του τμήματος των νέων χημικών με σκοπό την προώθηση και την προβολή του έργου του καινούργιου τμήματος. Στην ιστοσελίδα της ένωσης βρίσκονται τα στοιχεία επικοινωνίας των μελών. Θα χαρούμε να απαντήσουμε σε όλους σας ξεχωριστά για οποιοδήποτε θέμα σας απασχολεί στα πλαίσια των δραστηριοτήτων μας.

Ευελπιστούμε ως καινούργιο συμβούλιο, μέσα από μια μεθοδευμένη κινητοποίηση να αφυπνίσουμε τη <<χημική συνείδηση>> και να θέσουμε τις βάσεις για δημιουργικές ιδέες που θα ενισχύσουν την υπόσταση του επαγγέλματος στη κοινωνία και θα υπενθυμίσουν τη σημαντικότητά του. Απώτερος και μακροπρόθεσμος στόχος, η δημιουργία προοπτικών για το επάγγελμα, τους νέους και την επιστήμη γενικότερα.

Έχοντας κατά νου τη φράση <<αμ' έπος αμ' έργον>>, εύχομαι σε όλους μας μια δημιουργική χρονιά.

Φιλικά,

Μάνος Βλασιού, Πρόεδρος του Συμβουλίου Νέων Χημικών

E.Mail: vlasiou.manolis@ucy.ac.cy



Δημιουργία Τμήματος Διασφάλισης Ποιότητας

Η συσσωρευμένη σε πολλούς συναδέλφους γνώση και εμπειρία σε θέματα διασφάλισης ποιότητας κρίνεται ότι μπορεί να αξιοποιηθεί στο πλαίσιο της λειτουργίας Τμήματος της Ένωσης με συναφές αντικείμενο. Μια τέτοια προσπάθεια θα συμβάλει στην αξιοποίηση πληροφοριών, τη διαμόρφωση θέσεων στο πλαίσιο της ενεργού συμμετοχής σε διεθνείς οργανισμούς όπως η Eurachem, η EuCheMS, η IUPAC κ.α., στην εκπαίδευση νέων συναδέλφων και τη συνεργασία μεταξύ των συναδέλφων.

Στο καταστατικό της Ένωσης (Άρθρο 18) προβλέπεται η σύσταση τμημάτων για συγκεκριμένες θεματικές. Είναι γεγονός ότι ανάλογη προσπάθεια είχε γίνει και παλαιότερα που τότε όμως δεν προχώρησε ουσιαστικά. Ελπίζεται ότι, με τη σημαντική παρουσία νεότερων συναδέλφων, η τωρινή προσπάθεια θα είναι αποτελεσματική. Ενόψει της προσεχούς Γενικής Συνέλευσης της Ένωσης στις 20 Μαρτίου 2014, καλούνται οι συνάδελφοι να δηλώσουν για το ενδιαφέρον τους για συμμετοχή στο υπό δημιουργία Τμήμα Διασφάλισης Ποιότητας στην ηλεκτρονική διεύθυνση ktsimillis@cytanet.com.cy ή το τηλέφωνο 99693650.

Φιλικά

Κυριάκος Τσιμίλλης





5th EUCHEMS

Τα Ευρωπαϊκά Κογκρέσα Χημείας (European Chemistry Congresses (ECC)) γίνονται κάθε δύο χρόνια και οργανώνονται από τη EuCheMS (Ευρωπαϊκή Ένωση για τις Χημικές και Μοριακές Επιστήμες, European Association for the Chemical and Molecular Sciences). Όλες οι Ευρωπαϊκές Χημικές Εταιρίες είναι μέλη της EuCheMS, επομένως τα μεγάλα αυτά συνέδρια είναι και «δικά μας» συνέδρια. Τα μέλη της ΠΕΕΧ, ως μέλη της EuCheMS, δικαιούνται πολύ μειωμένα τέλη εγγραφής με επίδειξη της κάρτας μέλους.

Η σειρά αυτή των συνεδρίων ξεκίνησε το 2006 με την ελπίδα να δημιουργήσει μια πλατφόρμα για όλους τους τομείς της Χημείας, σε αναλογία με τα τεράστια συνέδρια της Αμερικανικής Χημικής Εταιρίας (ACS) στις ΗΠΑ. Ο στόχος δεν έχει επιτευχθεί, αλλά τα συνέδρια είναι ήδη πολύ μεγάλα (τυπικά 2000 σύνεδροι).

Το 5^ο Συνέδριο της σειράς θα λάβει χώρα από τις 31/8 μέχρι τις 4/9 του 2014 στην Κωνσταντινούπολη, με οργανωτή την Τουρκική Χημική Εταιρία. Φυσικά, όπως και σε προηγούμενα τέτοια συνέδρια, την Επιστημονική Επιτροπή συνιστούν μέλη των διαφόρων Τομέων της EuCheMS (γι αυτό και είναι τόσο σημαντική η παρουσία μελών της ΠΕΕΧ στις εκτελεστικές γραμματείες των τομέων αυτών).

Τα Ευρωπαϊκά Κογκρέσα Χημείας αποτελούν πραγματικές γιορτές για τη Χημεία. Με πολλούς προσκεκλημένους ομιλητές στο υψηλότερο επίπεδο, με πολλές παράλληλες ομιλίες που ξεδιπλώνουν ολόκληρη τη Χημεία μπροστά στα μάτια μας και με άφθονες εξω-συνεδριακές δραστηριότητες (ξεναγήσεις, εκδρομές, εκδηλώσεις), η συμμετοχή σε ένα τέτοιο συνέδριο γίνεται πραγματικά μοναδική εμπειρία. Για τους νέους χημικούς το συνέδριο προσφέρει ειδικούς διαγωνισμούς ομιλιών και πόστερς, δυνατότητες δικτύωσης, σεμινάρια για κτίσιμο βιογραφικού και εργοδότηση, επαφές με την Ευρωπαϊκή βιομηχανία.

Το προηγούμενο Κογκρέσο της Πράγας (2012) είχε εξαιρετική επιτυχία, με συμμετοχές από 62 συνολικά χώρες και βέβαια όλες σχεδόν τις Ευρωπαϊκές χώρες. Πρόκληση για τους οργανωτές του Κογκρέσου της Κωνσταντινούπολης είναι να φτάσουν και να ξεπεράσουν αυτούς τους αριθμούς.

Για πληροφορίες στην ιστοσελίδα:

<http://www.euchems2014.org/Default.asp>





CYPADAPT
Life10 ENV/CY/000723

Το Τμήμα Περιβάλλοντος του Υπουργείου Γεωργίας, Φυσικών Πόρων και Περιβάλλοντος
σας προσκαλεί στο Διεθνές Συνέδριο

ΠΡΟΣΑΡΜΟΓΗ ΣΤΟ ΚΛΙΜΑ

27-28 Μαρτίου, 2014

Συνεδριακό Κέντρο Φιλοξενία
Λευκωσία, Κύπρος

Σκοπός του Συνεδρίου είναι η παρουσίαση της Εθνικής μας Στρατηγικής για την Προσαρμογή στην Κλιματική Αλλαγή
εστιάζοντας στη σημασία της για την αποτελεσματική αντιμετώπιση των δυσμενών επιπτώσεων της αλλαγής αυτής.

Το Συνέδριο διεξάγεται στο πλαίσιο του συγχρηματοδοτούμενου Ευρωπαϊκού Προγράμματος Life + CYPADAPT

ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ

Για εγγραφές παρακαλώ δείτε την Δήλωση Συμμετοχής και για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνήστε με την:
Δρ. Κ. Ιωάννου, τηλ.: 22 408914

www.moa.gov.cy/environment



Κυπριακή
Δημοκρατία



ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΟΣ
Τμήμα
Περιβάλλοντος



Εθνικό Μετσόβιο
Πολυτεχνείο



Εθνικό Αστεροσκοπείο
Αθηνών



Χρηματοδοτικό Εργαλείο
LIFE της ΕΕ για το Περιβάλλον



CYPADAPT

Διεθνές Συνέδριο
«Προσαρμογή στο Κλίμα»
27 -28 Μαρτίου 2014
Συνεδριακό Κέντρο Φιλοξενία
Λευκωσία, Κύπρος



ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ

Η εγγραφή είναι δωρεάν

Όνομα:	
Επίθετο:	
Τίτλος: (Καθηγητής / Δρ / Κοσ/ Κα)	
Οργανισμός / Τμήμα:	
Διεύθυνση:	
Πόλη:	Ταχυδρομικός Κώδικας:
Τηλέφωνο:	Τηλεομιότυπο:
Ηλεκτρονική Διεύθυνση:	
Ιστοσελίδα:	

Δέχομαι να χρησιμοποιηθούν τα στοιχεία μου στον κατάλογο των συμμετεχόντων.

Παρακαλώ αποστείλετε τη δήλωση αυτή μέσω τηλεομιότυπου στον αριθμό +357 22774945
μέχρι την 26^η Μαρτίου 2014

Τίτλος Προγράμματος «Η Ανάπτυξη της Εθνικής Στρατηγικής για την Προσαρμογή στις
Δυσμενείς Επιπτώσεις της Κλιματικής Αλλαγής» (LIFE10ENV/CY/000723

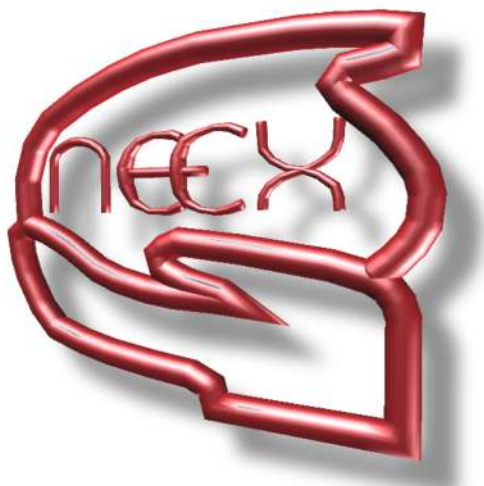


ΠΡΟΣΚΛΗΣΗ ΣΤΗ ΓΕΝΙΚΗ ΣΥΝΕΛΕΥΣΗ ΤΗΣ ΠΕΕΧ

Λευκωσία, 20 Μαρτίου 2014

Αγαπητοί συνάδελφοι

Το Διοικητικό Συμβούλιο της Παγκύπριας Ένωσης Επιστημόνων Χημικών (ΠΕΕΧ) σας καλεί στην Ετήσια Γενική Συνέλευση την Πέμπτη 20 Μαρτίου 2014, στις 19.00 π.μ., στην Αίθουσα 006 του Πανεπιστημίου Κύπρου στο κτήριο Χώροι Διδασκαλίας 1 (κτήρια Σχολής Θετικών και Εφαρμοσμένων Επιστημών) στην Πανεπιστημιούπολη Αθαλάσσας (σχεδιάγραμμα πρόσβασης στο χώρο επισυνάπτεται). Με βάση το Καταστατικό (Άρθρο 13), η Ημερήσια Διάταξη έχει καθοριστεί ως εξής:



Ημερήσια Διάταξη:

1. Έκθεση Δράσης του Δ.Σ. της ΠΕΕΧ για το έτος 2013 (Πρόεδρος)
2. Προγραμματισμός Δράσης για το 2014 (Πρόεδρος)
3. Οικονομική Έκθεση για το 2013 (Ταμίας)
4. Ενημέρωση από το Συμβούλιο Εγγραφής Χημικών
5. Ενημέρωση για τη νέα ιστοσελίδα της ΠΕΕΧ
6. Συζήτηση για τη δυσχερή οικονομική κατάσταση της ΠΕΕΧ και αναζήτηση λύσεων
7. Συζήτηση για τα νέα Τμήματα Εκπαίδευσης και Νέων Χημικών
8. Οποιοδήποτε θέμα εγγραφεί από τα μέλη, σύμφωνα με το άρθρο 13.2.1 του Καταστατικού, μέχρι και τις 17 Μαρτίου 2014 (στην ταχυδρομική ή την ηλεκτρονική διεύθυνση)
9. Γενική συζήτηση

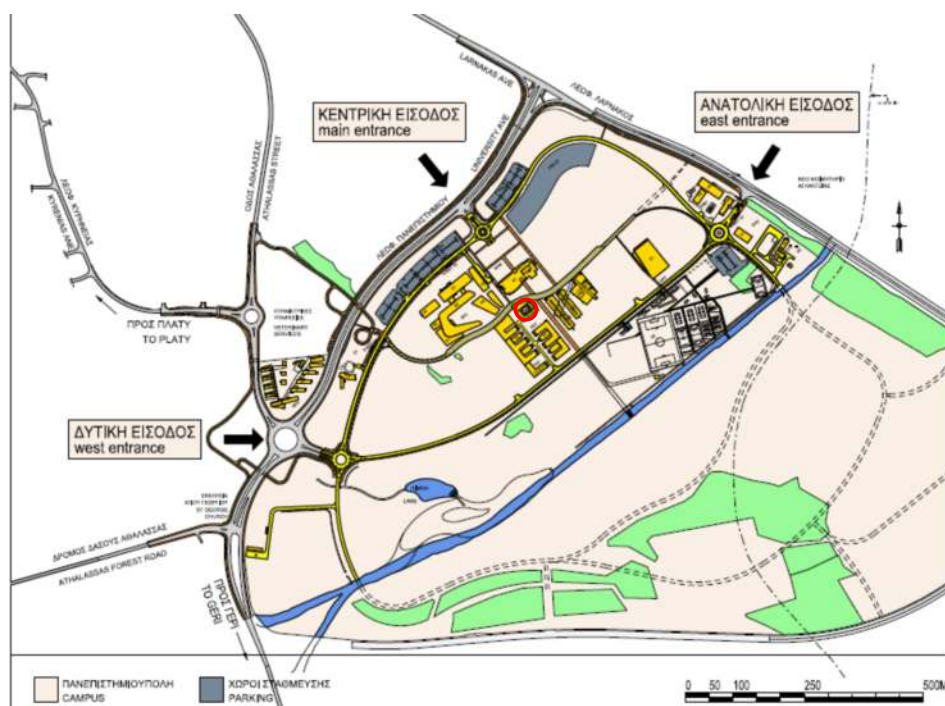
Υπενθυμίζονται ορισμένες βασικές πρόνοιες του Καταστατικού:

§ Η Γενική Συνέλευση έχει απαρτία με την παρουσία του ½ και ενός ταμιακά τακτοποιημένων μελών. Χωρίς αυτή την προϋπόθεση, απαρτία υπάρχει μισή ώρα μετά την ώρα έναρξης

§ Δικαίωμα συμμετοχής σε τυχόν ψηφοφορίες έχουν όσοι είναι ταμιακά τακτοποιημένοι δηλ. όσοι έχουν καταβάλει τη συνδρομή του τρέχοντος έτους (2014).
 à Σημείωση: Το Καταστατικό υπάρχει στην ιστοσελίδα της ΠΕΕΧ.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς

Το Διοικητικό Συμβούλιο της ΠΕΕΧ



Η αίθουσα 006 βρίσκεται στο κτήριο διδασκαλίας της Σχολής Θετικών Επιστημών (κόκκινος κύκλος στο χάρτη), πίσω από το κεντρικό κτήριο «Αναστάσιος Λεβέντης» του Πανεπιστημίου. Η πρόσβαση στο κτήριο είναι πολύ εύκολη από τους χώρους στάθμευσης που βρίσκονται απέναντι (γκρίζες περιοχές στον παραπάνω χάρτη).



Η Παγκύπρια Ένωση Επιστημόνων Χημικών λειτουργεί σε εθελοντική βάση και με ελάχιστους πόρους. Η ιστοσελίδα της ΠΕΕΧ (www.chemistry.org.cy) συντηρείται εθελοντικά και το ηλεκτρονικό περιοδικό «Περί Χημείας» εκδίδεται παρομοίως από ανθρώπους που εργάζονται εθελοντικά. Εκατοντάδες χημικοί όλων των επαγγελμάτων ενημερώνονται από την ιστοσελίδα της ΠΕΕΧ, ενώ το περιοδικό μοιράζεται σε περισσότερους από 600 χημικούς σε Σχολεία, Πανεπιστήμια, Εταιρείες, Βιομηχανίες, Δημόσιες Υπηρεσίες και Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης. Τα εγγεγραμμένα μέλη της ΠΕΕΧ μπορούν να τοποθετούν ανακοινώσεις στην ιστοσελίδα ή στο «Περί Χημείας» χωρίς κανένα κόστος. Για να μπορούν να συνεχίσουν να λειτουργούν απρόσκοπτα και αποτελεσματικά η ιστοσελίδα και η έκδοση αυτή χρειάζονται οικονομική υποστήριξη και γι' αυτό η ΠΕΕΧ δέχεται να συμπεριλάβει στην ιστοσελίδα και στις σελίδες του «Περί Χημείας» διαφημίσεις. Για πληροφορίες επικοινωνήστε (για το περιοδικό) με τον Πρόεδρο της ΠΕΕΧ, Καθ. Επαμεινώνδα Λεοντίδη, στη διεύθυνση psleon@ucy.ac.cy, ή (για την ιστοσελίδα) με τον Ταμία της ΠΕΕΧ, Κο Λεόντιο Φιλοθέου, στη διεύθυνση leontios@outlook.com.