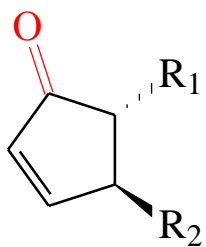
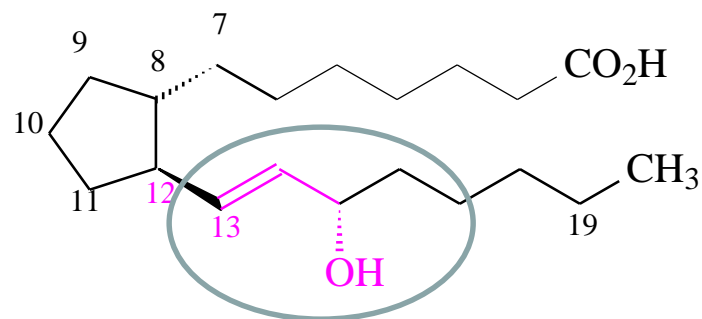
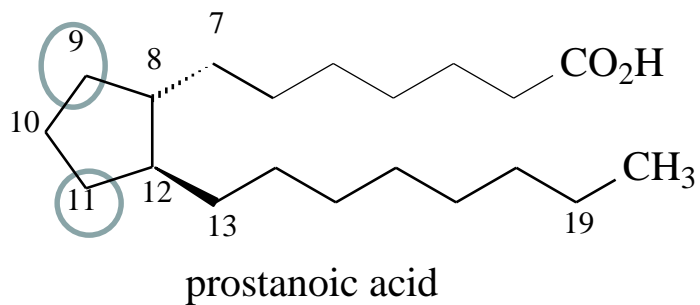


Ulf van Euler (1934) → *προσταγλανδίνες*: πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, που ασκούν ισχυρή *αγγειοσυσταλτική* δράση και *επάγουν τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων*

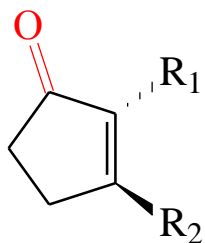
Samuelson, Vane, Bergstrom: ταυτοποίηση δομής *προσταγλανδινών*, *προστακυκλίνης*, *θρομβοξανίων* (βραβείο Nobel 1982).....+ *λευκοτριένια* = *προστανοειδή*

Σχηματίζονται σε εξαιρετικά μικρές ποσότητες (nM)

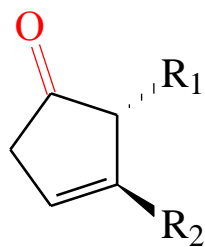
αποικοδομούνται ταχύτατα + ασκούν ισχυρότατη βιολογική δράση: «τοπικές ορμόνες»
($t_{1/2}$: 5min)



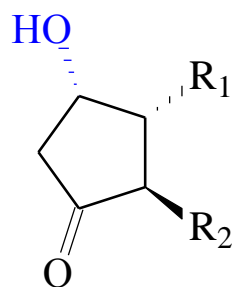
PGA



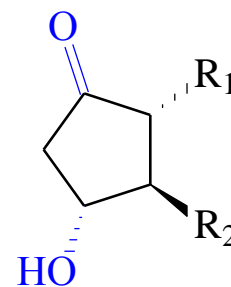
PGB



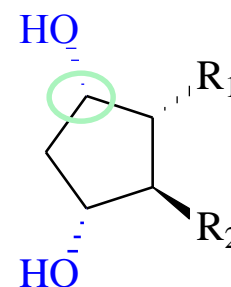
PGC



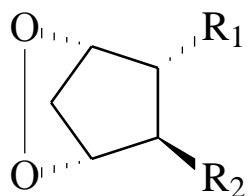
PGD



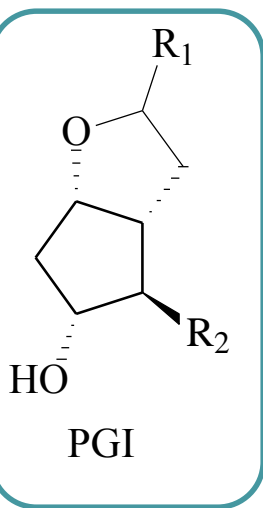
PGE



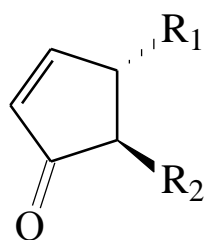
PGF α



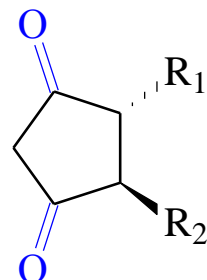
PGG
PDH



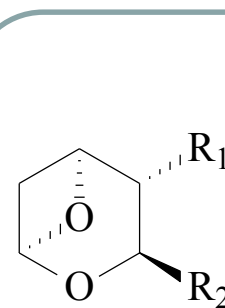
PGI



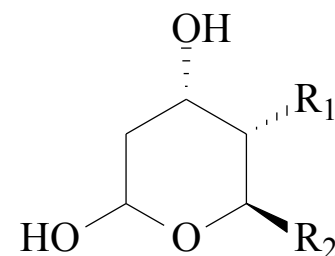
PGJ



PGK



TXA



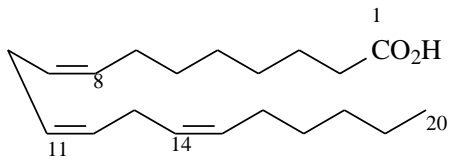
TXB

ΕΙΚΟΣΑΝΟΕΙΔΗ:

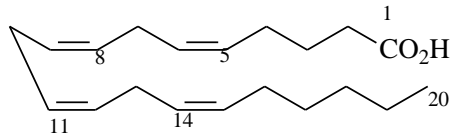
Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα αποτελούμενα από 20 C και οι μεταβολίτες τους.

Οι μεταβολίτες τους είναι βιολογικά σημαντικοί και σχηματίζονται με την επίδραση τριών ενζυμικών συστημάτων, που είναι:

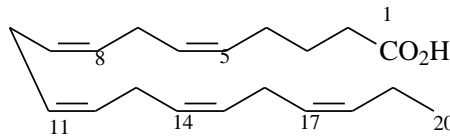
- **κυκλοξυγονάσες (COX)**
- **λιποξυγονάσες (LOX)**
- **εποξυγονάσες του συμπλέγματος P₄₅₀**



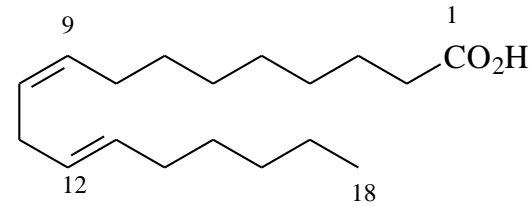
20:3 (n-6)
dihomo- γ -linolenic acid



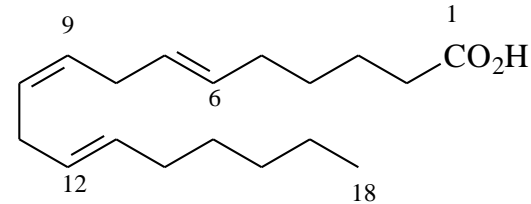
20:4 (n-6)
arachidonic acid



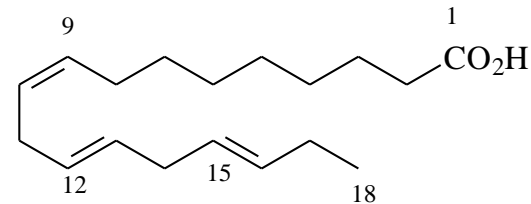
20:5 (n-3)
EPA
Eicosapentaenoic acid



18:2 (n-6)
linoleic acid

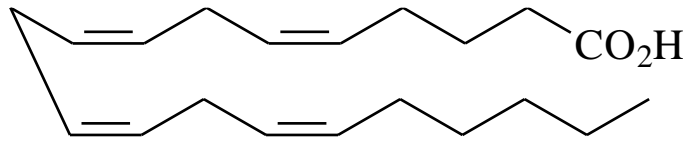


18:3 (n-6)
 γ -linolenic acid



18:3 (n-3)
 α -linolenic acid

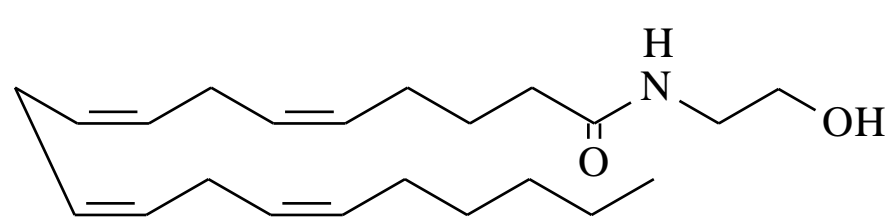
Τα πρόδρομα βιοδραστικά λιπαρά οξέα είναι ω -6 ή ω -3 οξέα: ανήκουν κυρίως στις οικογένειες 20:3(n-6), 20:4(n-6) και 20:5(n-3).



arachidonic acid

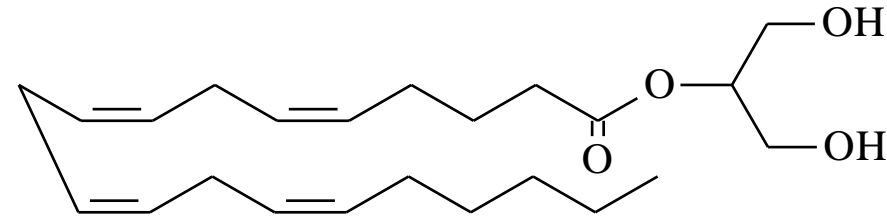
4-*cis*-δ.δ. =>
σχετική ευκινησία

Πιθανός ρυθμιστής απόπτωσης. Παράγωγα του προσδέονται σε υποδοχείς κανναβιδοειδών CBRs



anandamide

N-αραχιδονοϋλοαιθανολαμίνη
ενδοκανναβινοειδές



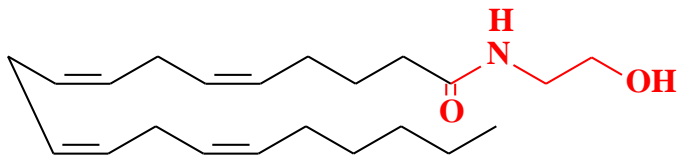
2-αραχιδονοϋλογλυκερόλη
Ισχυρός αγωνιστής CB1

Σηματοδοτικός ρόλος στο ΚΝΣ σε μονοπάτια που σχετίζονται με:

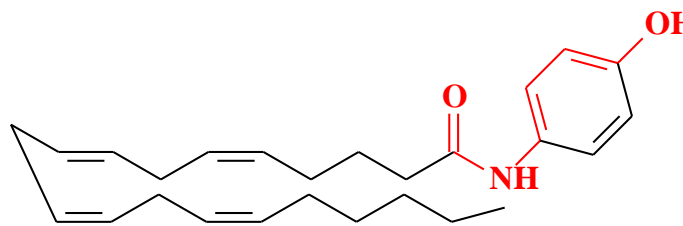
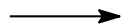
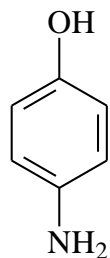
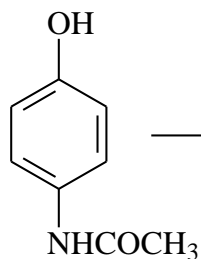
- την αίσθηση του πόνου
- τον έλεγχο της όρεξης
- την διάθεση
- τη μνήμη

- αναλγητικά
- έλεγχος παχυσαρκίας
- αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά
- βελτίωση νοητικής λειτουργίας





anandamide



N arachidonoylphenolamine

Αναστολέας της υδρολάσης αμιδίων των λιπαρών οξέων => αύξηση των επιπέδων των ενδοκανναβιδοειδών

Αναστολέας επαναπρόσληψης anandamide → απευαισθητοποίηση του κύριου υποδοχέα πόνου (nociceptor)

Ασθενής αγωνιστής CB1 + αναστολέας COX-1 και COX-2 → αναλγητική και αντιπυρετική δράση

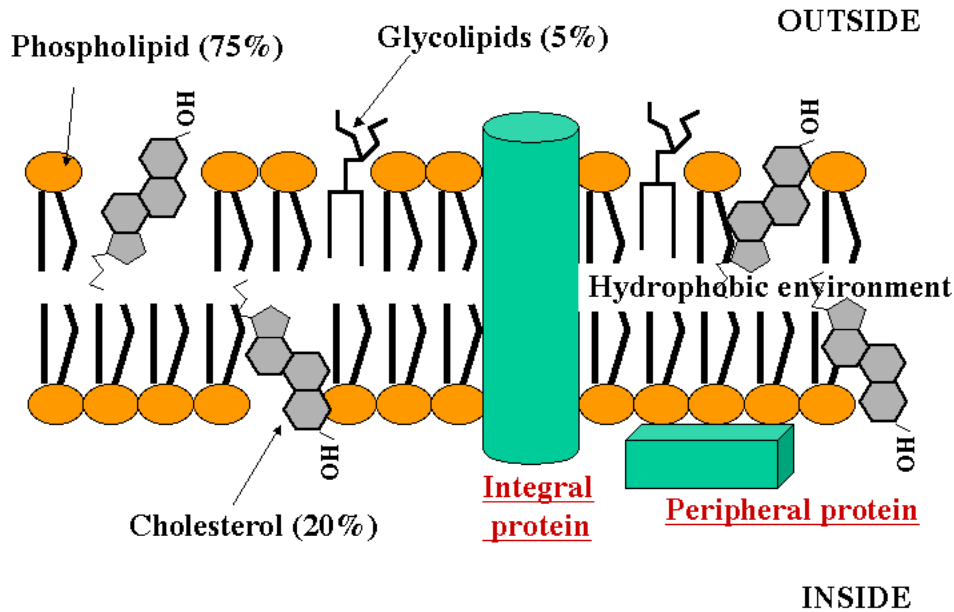
Αναστολέας διαύλων νατρίου → αναλγητική δράση (αναλογία με τοπικά αναισθητικά)

ã

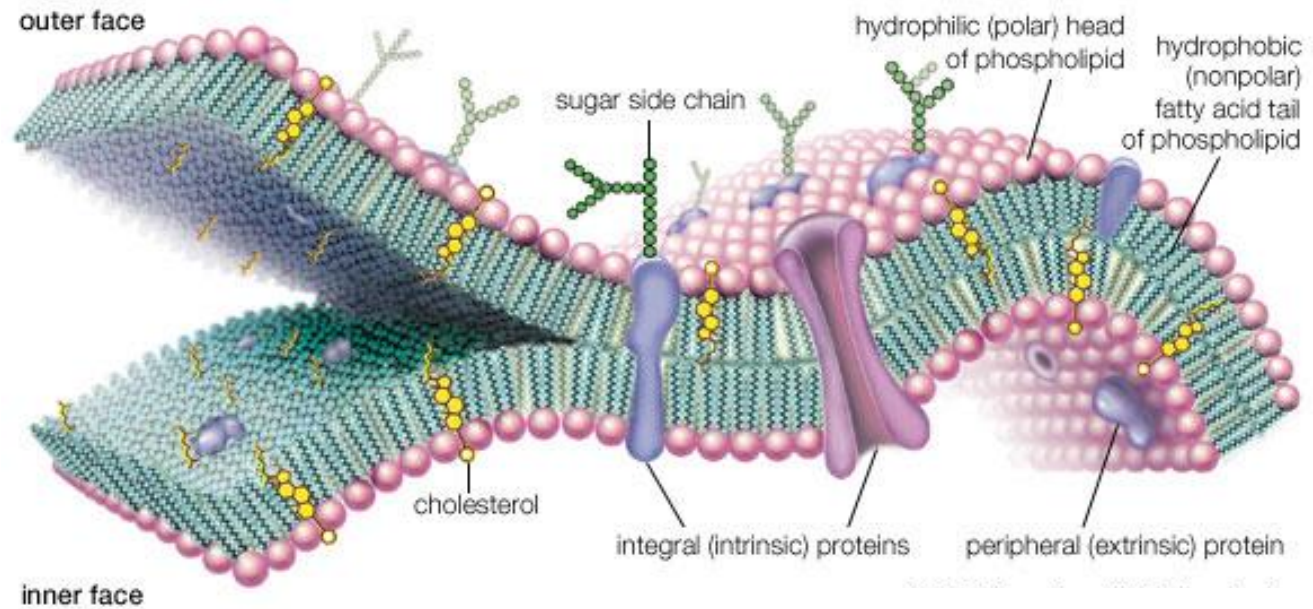
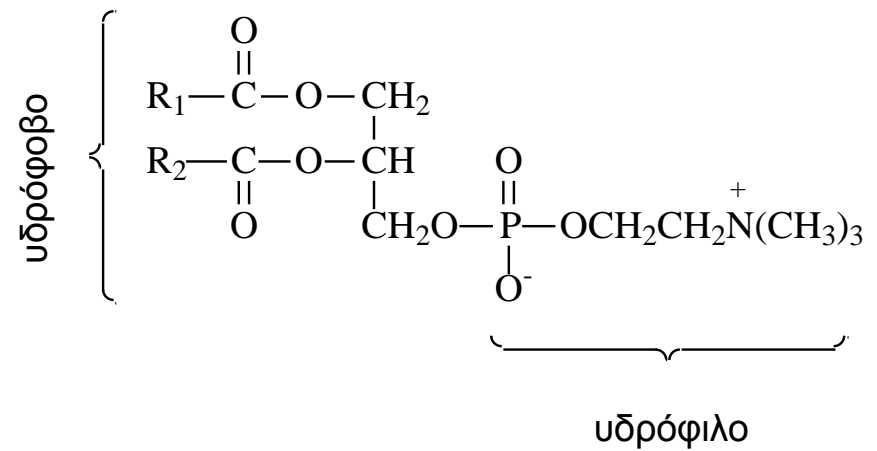


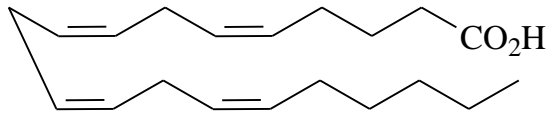
Αναλγητική δράση παρακεταμόλης

Plasma membrane



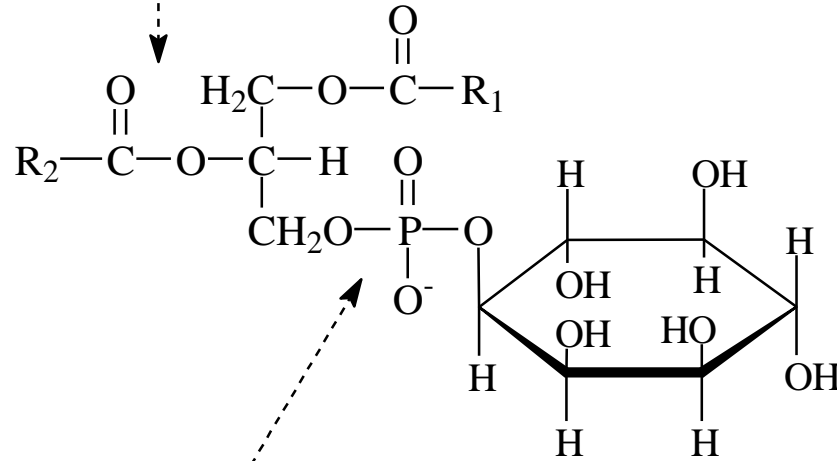
phosphatidyl choline





arachidonic acid

phospholipase A₂



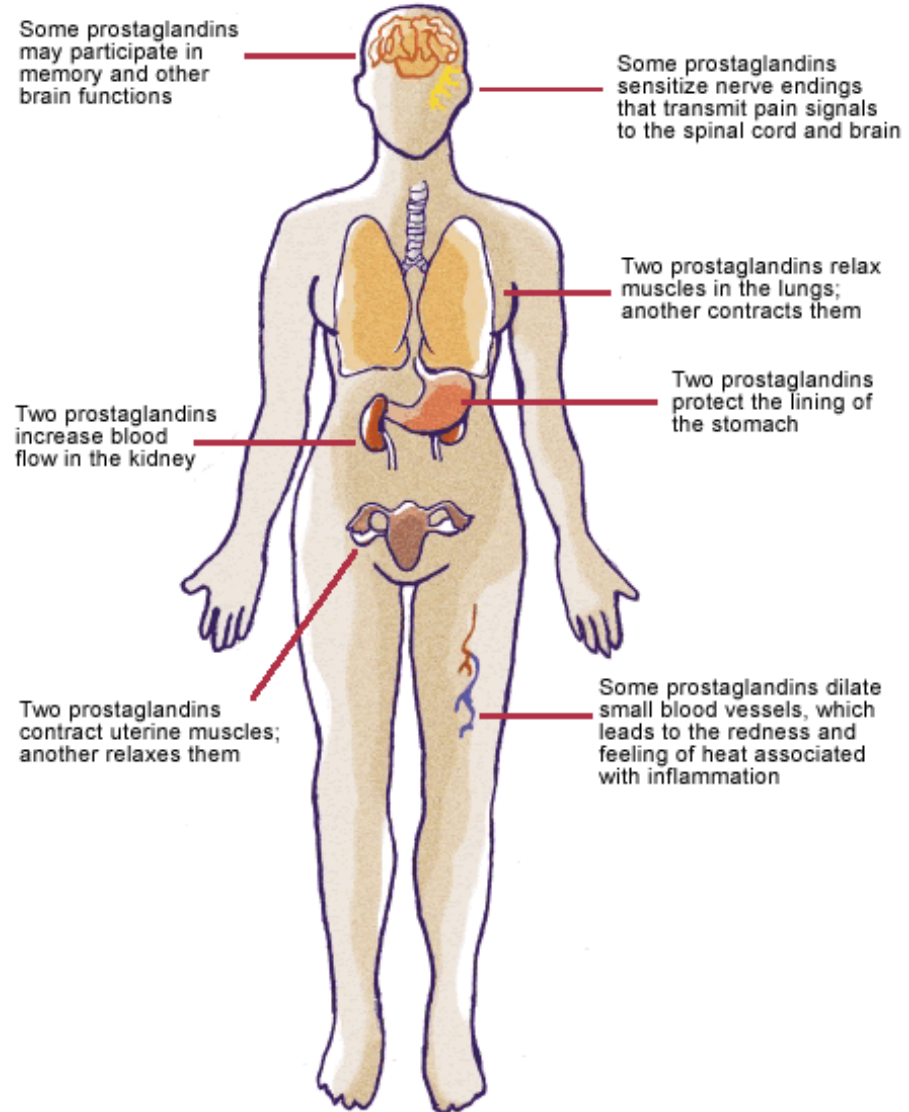
phospholipase C

phosphatidyl inositol

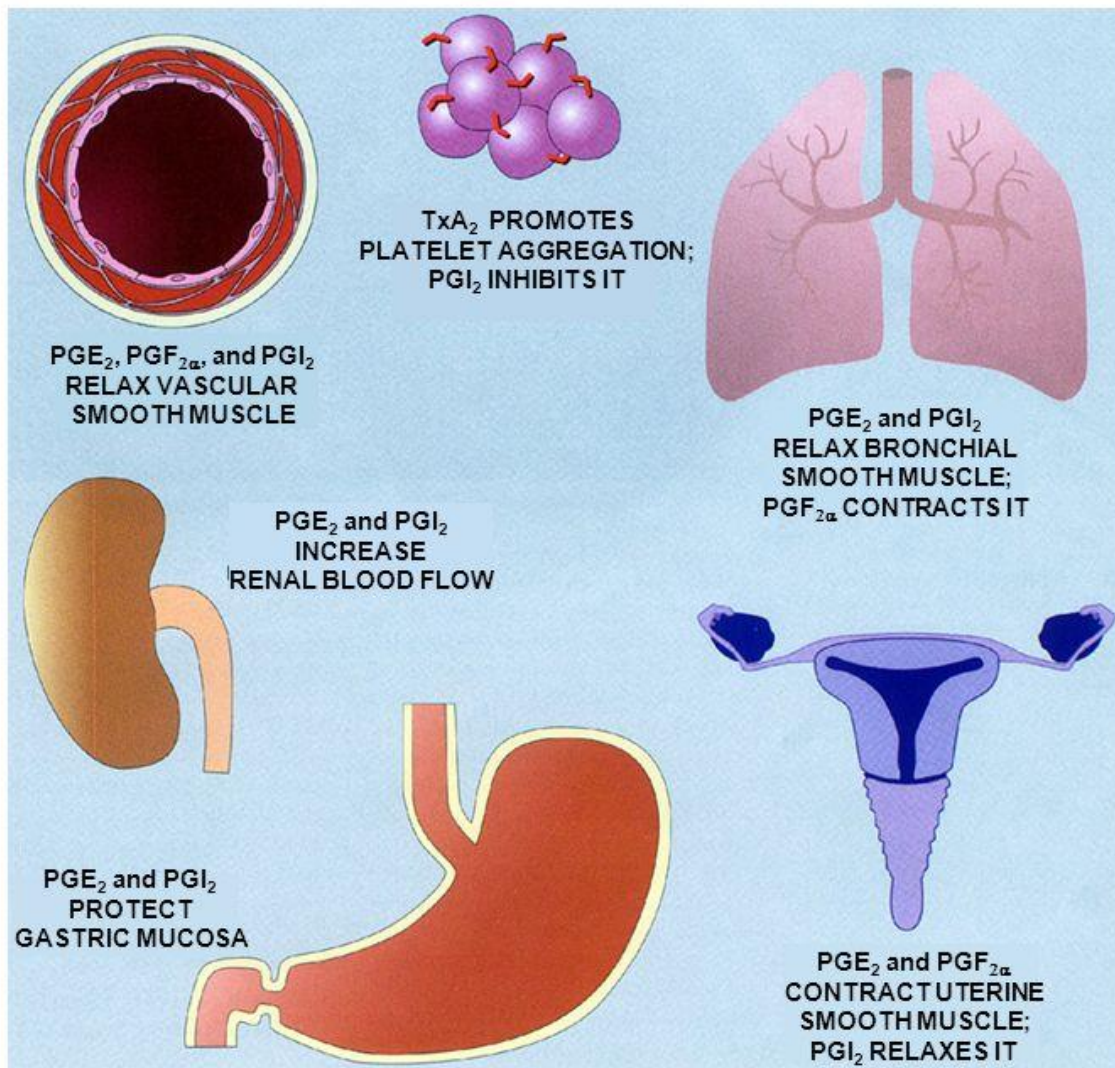
- Η δράση των φωσfolιπασών ενισχύεται από την ιντερλευκίνη-1 (πολυπεπτίδιο που παράγεται από λευκοκύτταρα και επάγει τη φλεγμονή)
- Η δράση της PLA2 αναστέλλεται από την λιπομοδουλίνη (τη βιοσύνθεση της επάγουν τα ΣΑΦ)

Τα εικοσανοειδή επεμβαίνουν σε πληθώρα φυσιολογικών διαδικασιών και καταστάσεων:

- Φλεγμονή
- Πυρετός
- Πίεση & πήξη του αίματος
- Ανοσοποιητικό & αναπαραγωγικό σύστημα
- Ανάπτυξη ιστών
- Ρύθμιση ύπνου



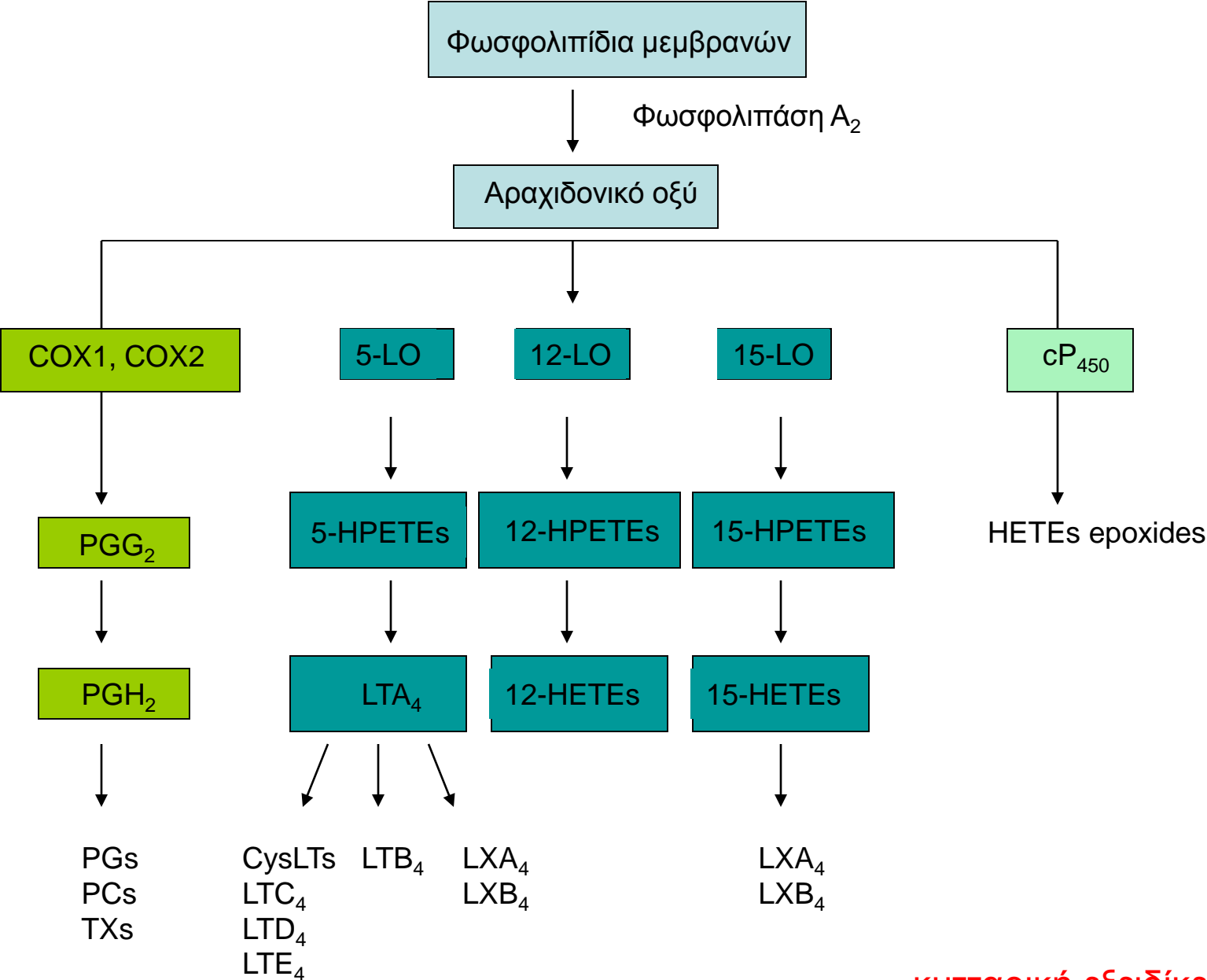
Οι προσταγλανδίνες ασκούν ισχυρή βιολογική δράση συνδεδεμένες σε ένα ή περισσότερους υποδοχείς συζευμένους με G-πρωτεΐνη.



Ρυθμίζουν τη φυσιολογική λειτουργία και είναι σημαντικές για την ομοίωση.

Η διατήρηση της φυσιολογικής ισορροπίας στη βιοσύνθεση τους είναι σημαντική για τη διατήρηση της υγείας.

ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΕΙΚΟΣΑΝΟΕΙΔΩΝ



ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

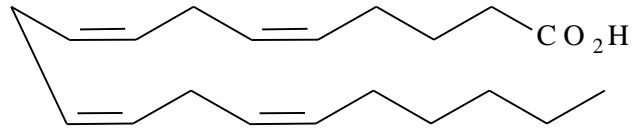
Κυκλική οδός

ενδοϋπεροξειδίο
15-υδροϋπεροξομάδα

PGH₂ synthase

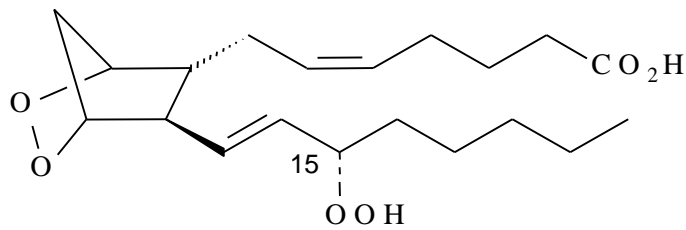
membrane phospholipids

Phospholipase A₂



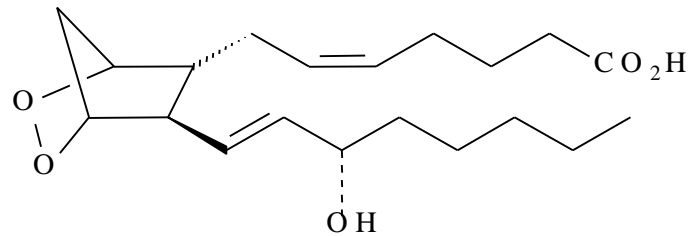
arachidonic acid

Cyclooxygenase

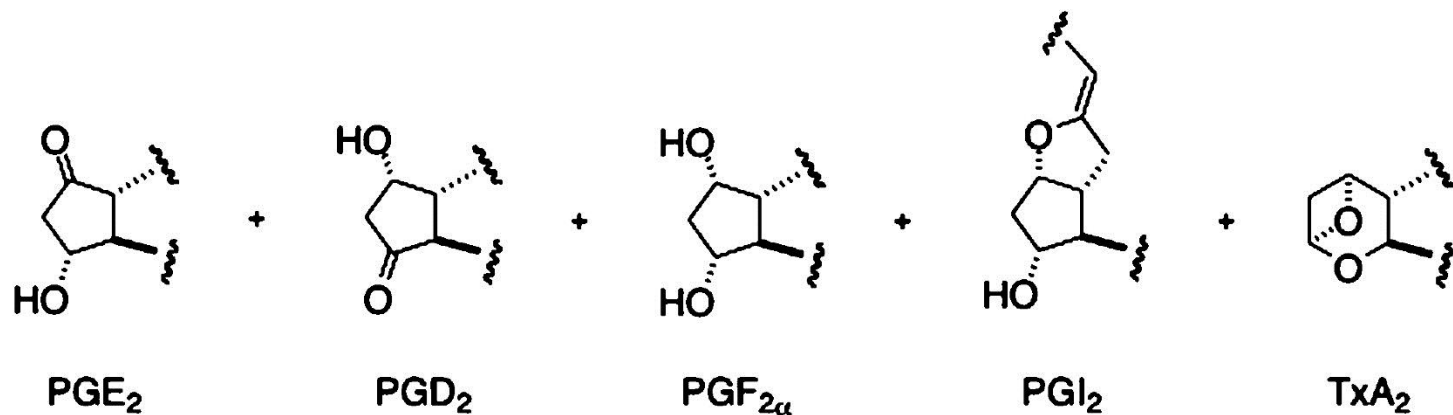
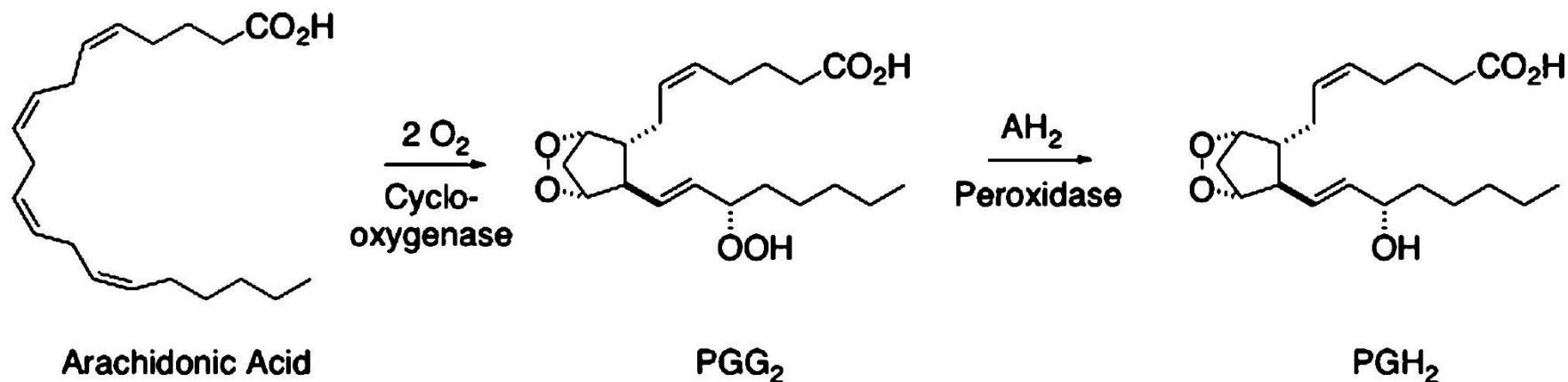


PGG₂

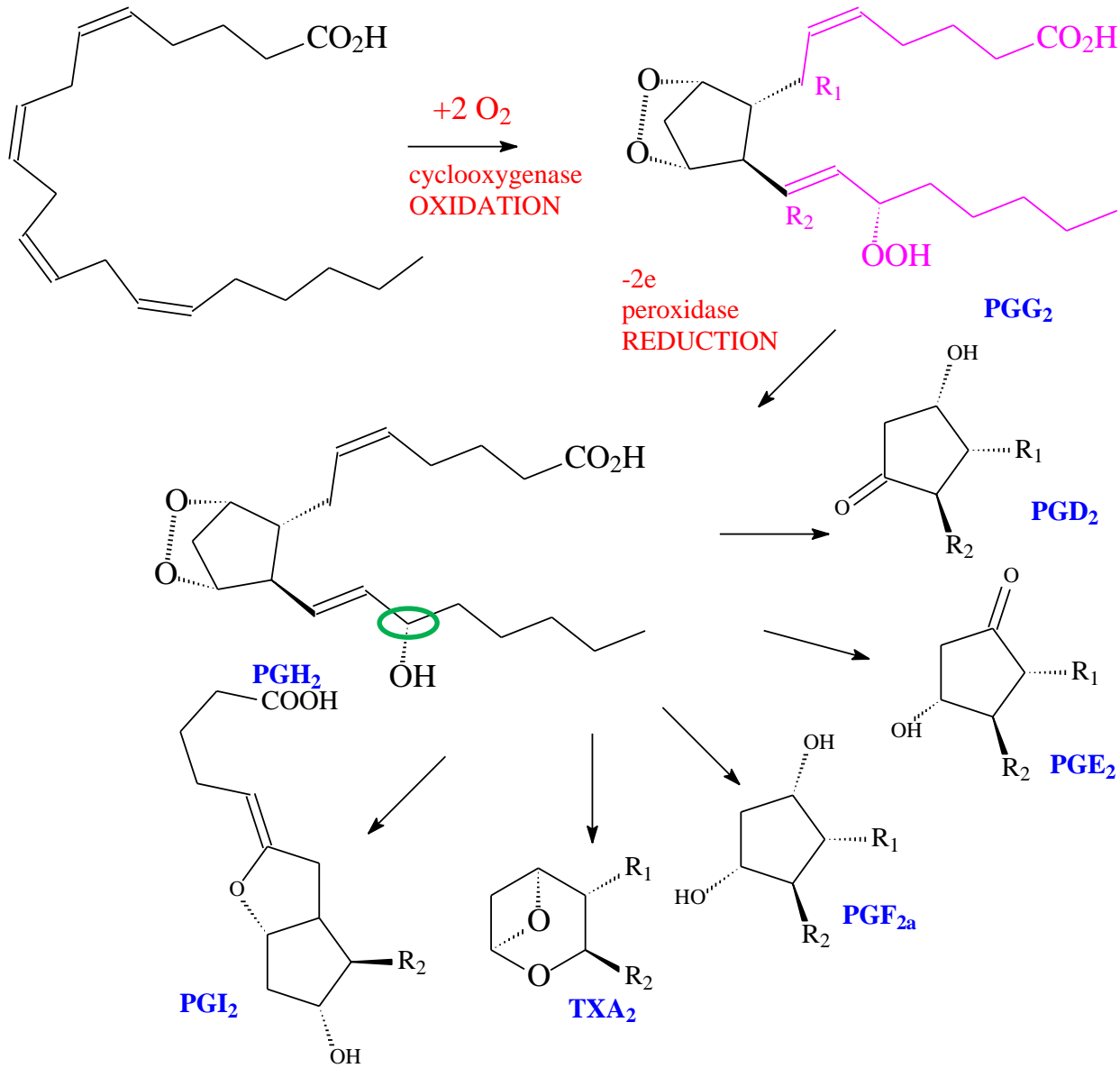
Peroxidase



PGH₂

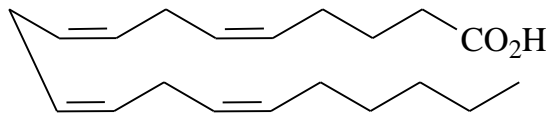


COX enzymes catalyze the committed step in prostaglandin synthesis. In the cyclooxygenase reaction, two molecules of oxygen are incorporated into arachidonic acid to yield PGG₂. PGG₂ diffuses to the peroxidase (POX) active site and undergoes a two-electron reduction to form PGH₂. PGH₂ is converted by tissue/cell specific enzymes (synthases) to various prostaglandins and TxA₂.

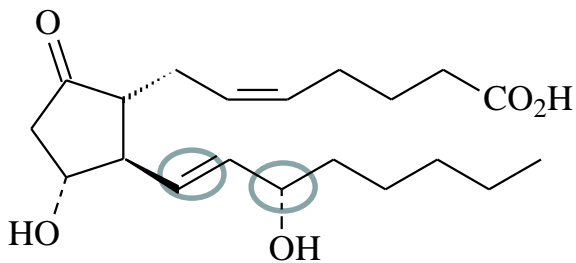


Ο καταβολισμός τους αρχίζει με ταχεία οξείδωση του 15α-OH προς την αντίστοιχη κετόνη με την επίδραση της αντίστοιχης αφυδρογονάσης, 15-PGDH)

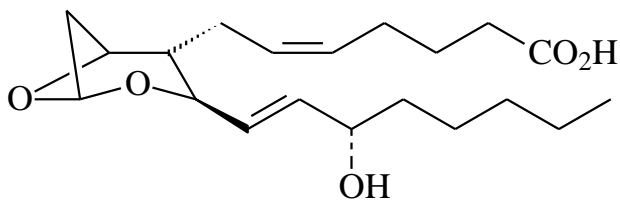
στεreoχημική
εξειδίκευση



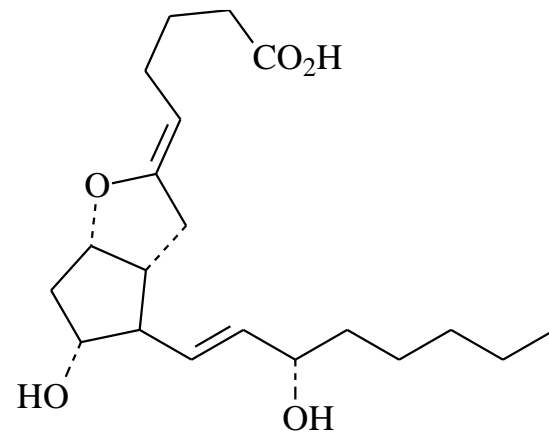
arachidonic acid



PGE₂



TxA₂

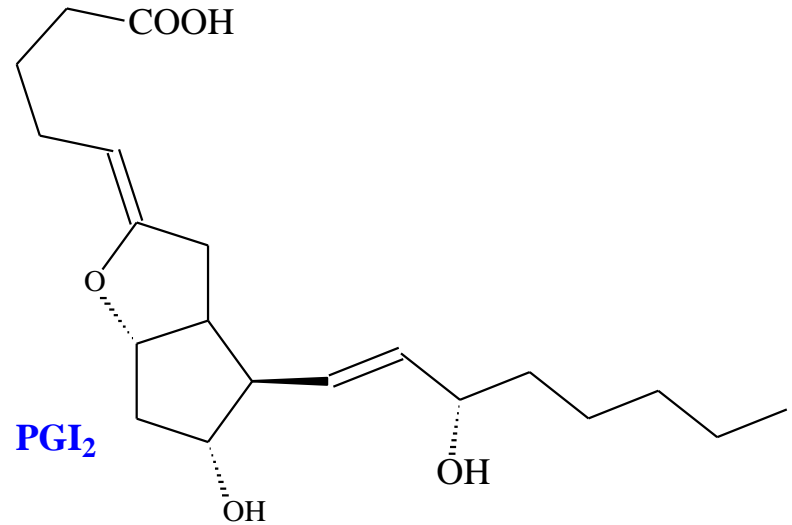
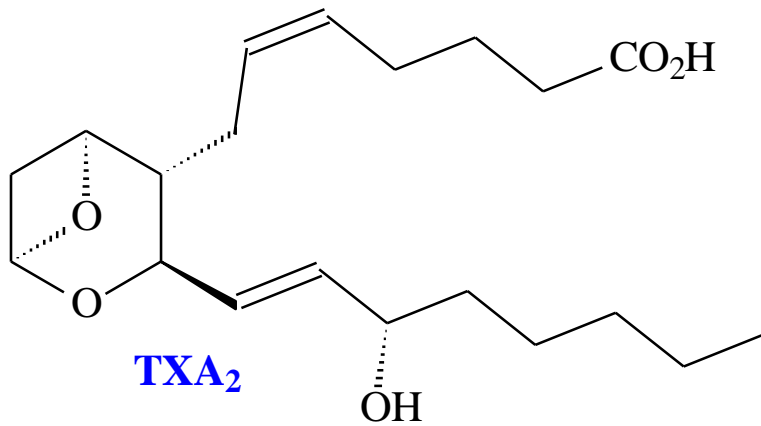


PGI₂ (prostacyclin)

Αιμοπετάλια, πνεύμονες

Ενδοθήλιο/ λείες ίνες
Αντι-θρομβωτική
Αντι-αθηρωματική
γαστροπροστατευτική

Η PGE₂ ασκεί γαστροπροστατευτική δράση, επάγοντας την έκκριση αλκαλικής βλέννας και όξινου ανθρακικού ανιόντος, διατηρώντας ή επαυξάνοντας τη ροή του αίματος στο γαστρικό επιθήλιο. Τα ΜΣΑΦ την αναστέλλουν και ερεθίζουν το γ/ε.

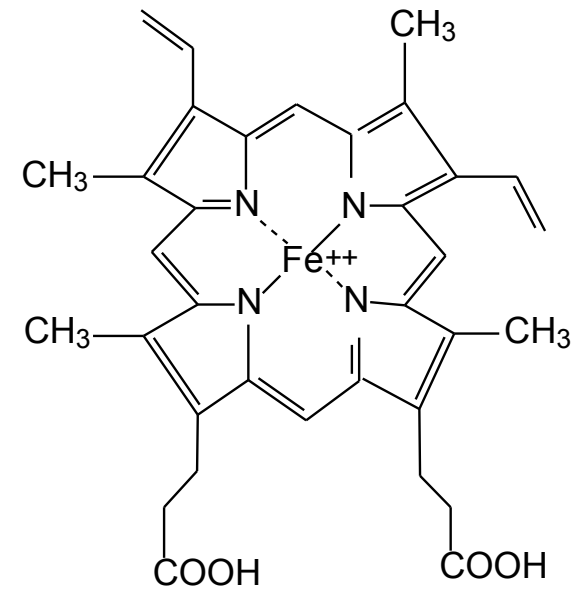


- Τα **θρομβοξάνια** είναι τα σημαντικότερα προστανοειδή **αιμοπεταλίων και πνευμονικών κυττάρων**. Επάγουν τη **συγκόλληση των αιμοπεταλίων** (προέλευση ονόματος) και προκαλούν **συστολή αγγείων και αεραγωγών**.
- Η **προστακυκλίνη** (PGI₂) είναι το σημαντικότερο προστανοειδές **ενδοθηλιακών και λείων μυϊκών κυττάρων**, με δράση αντίθετη από των θρομβοξανίων: **υποτασικός παράγοντας, αναστέλλει τη συγκόλληση των αιμοπεταλίων και ασκεί γαστροπροστασία** (μείωση έκκρισης γαστρικού υγρού).

COX-1 (PGHS-1)

COX-2 (PGHS-2)

Διοξυγονάσες ~600 αμινοξέων, που περιέχουν αίμη.
Διαθέτουν 2 καταλυτικές περιοχές (υδρόφοβη + επιφανειακή, κοντά την αίμη)



ΑΙΜΗ

COX-1 Ενδογενές ένζυμο: ειδικό για το αραχιδονικό οξύ, λειτουργεί σε υψηλές συγκεντρώσεις οξέος. Εκφράζεται κυρίως σε νεφρούς, στομάχι, αγγειακό ενδοθήλιο, αιμοπετάλια.

COX-2 Επαγόμενο ένζυμο (εκφράζεται σταθερά μόνο σε εγκέφαλο και νεφρούς): το γονίδιο διαθέτει ρυθμιστικές περιοχές, που ελέγχονται από τον μεταγραφικό παράγοντα NF-kB, κυτοκίνες, αυξητικούς παράγοντες, καρκινικούς επαγωγείς κλπ. Υποδέχεται γενικώς 18-20/μελή λιπαρά οξέα. Λειτουργεί σε χαμηλές συγκεντρώσεις αραχιδονικού οξέος. Παράγει προστανοειδή που δρουν **παθοφυσιολογικά** σε συγκεκριμένα στάδια της κυτταρικής ανάπτυξης. **Η λειτουργία του είναι σημαντική στα κύτταρα που εμπλέκονται στη φλεγμονή** (οξεία + χρόνια).

COX-1 (PGHS-1)

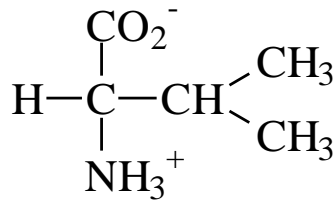
COX-2 (PGHS-2)

COX-3 στο ΚΝΣ, αναστέλλεται από τη παρακεταμόλη – δεν σχετίζεται με φλεγμονή

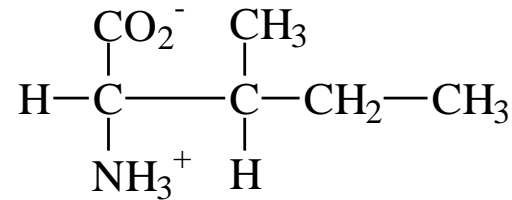
Ισοένζυμα (60% ομολογία αμινοξέων). Η διαφορετική αρίθμηση οφείλεται στον εντοπισμό ενός 17/μελούς τμήματος: αμινοτελικό στην COX-1/ καρβοξυτελικό στην COX-2.

Παρά τη σημαντική ομολογία, **κωδικοποιούνται από διαφορετικά γονίδια**, εκφράζονται και **λειτουργούν ανεξάρτητα** στους διάφορους ιστούς (πχ από την PGH₂, στα αιμοπετάλια παράγονται TX, ενώ στα αγγεία PGG₂ και PGI₂) και **διαδραματίζουν διαφορετικές λειτουργίες**

Το ενεργό κέντρο της COX2 είναι 25% ευρύτερο λόγω της παρουσίας **βαλίνης** αντί της **ισολευκίνης**, που έχει η COX1 σε αντίστοιχη θέση. Μπορεί να υποδεχθεί μεγαλύτερα προσδέματα, για τα οποία είναι προσβάσιμη και μια γειτονική κοιλότητα (αλλοστερική θέση).



Valine



Isoleucine

Η ασπιρίνη αναστέλλει μη αντιστρεπτά την COX-1: δρα σαν αντιδραστήριο τρανσακετυλίωσης, που μεταφέρει το ακετύλιο της στη σερίνη-530 (αν και βρίσκεται εκτός του ενεργού κέντρου της COX-1, αυτή δεν μπορεί πλέον να υποδεχθεί το φυσιολογικό υπόστρωμα).

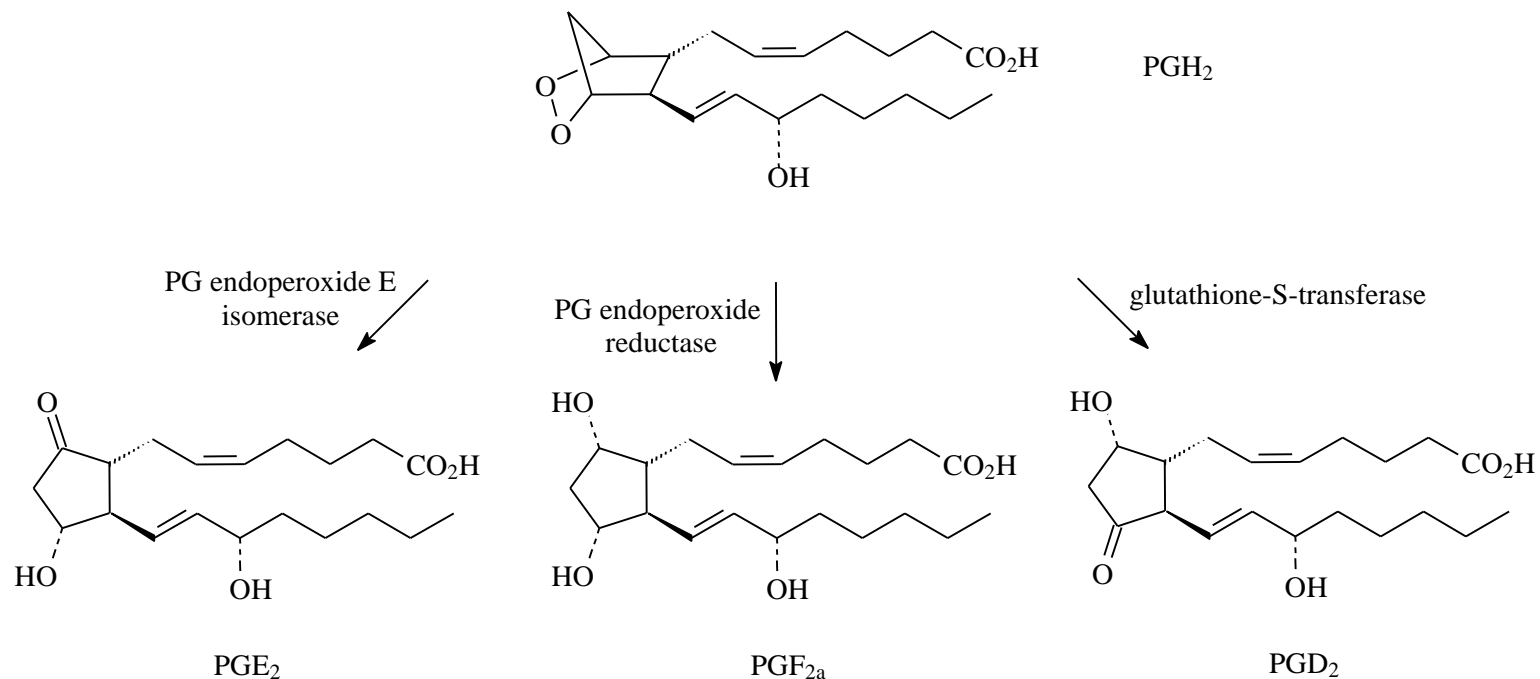
Τα υπόλοιπα ΜΣΑΦ δρουν ως **αντιστρεπτοί αναστολείς** των δύο ενζύμων

Η ακετυλίωση της αντίστοιχης Ser-516 της COX-2 δεν αναστέλλει τη λειτουργία του ενζύμου, λόγω μεγαλύτερου και εύπλαστου ενεργού κέντρου.

Η ισχυρή και μακρόχρονη αναστολή της COX-1 αναπόφευκτα συνδέεται με ερεθισμό του γ/ε και κίνδυνο αιμορραγίας.

Η ασπιρίνη **σε χαμηλή δοσολογία** (81 mg) δρα προληπτικά έναντι κινδύνου εμφράγματος ή εγκεφαλικού επεισοδίου (αναστολή της **COX-1 εξαρτώμενης** βιοσύνθεσης TxA2-υπεροχή PGI2 αγγείων). Όμως, σε μεγάλη δοσολογία η εκλεκτικότητα της αναστολής χάνεται.

Φάρμακα δομικά ανάλογα προστακυκλινών

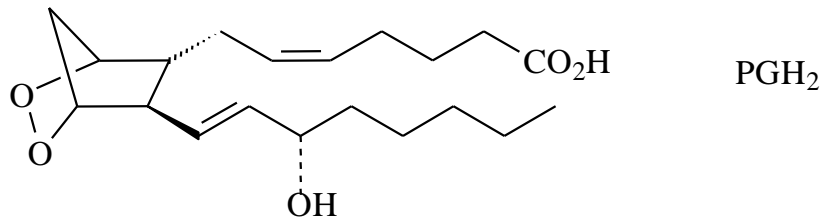


↓ έκκρισης γαστρικού υγρού
↑ έκκρισης γαστρικής βλέννας
συσταλτικό μήτρας
χάλαση λείων μυϊκών ινών βρόγχων
αγγειοδιαστολή

συσταλτικό μήτρας
συσταλτικό βρόγχων

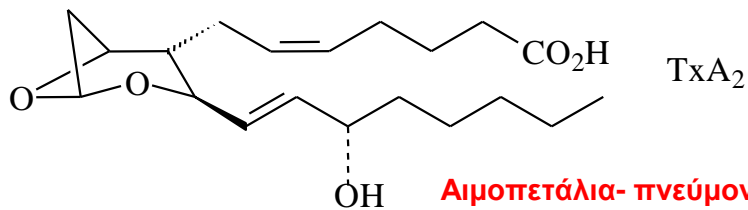
αγγειοδιαστολή ή
αγγειοσυστολή
(αναλόγως του ιστού)

Κυκλική οδός



thromboxane synthetase

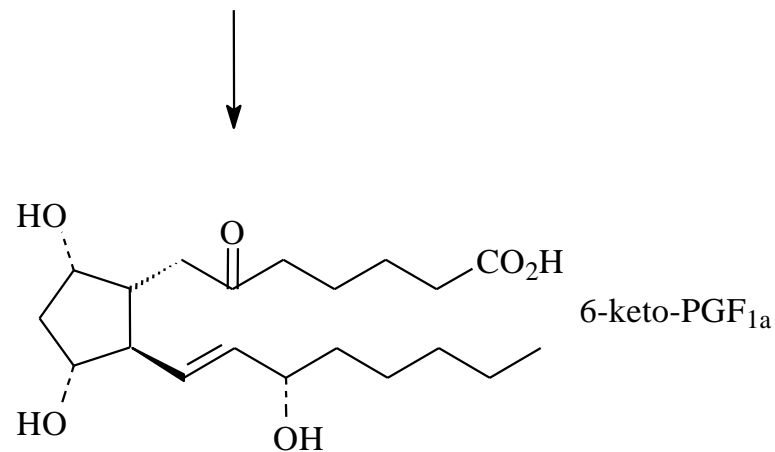
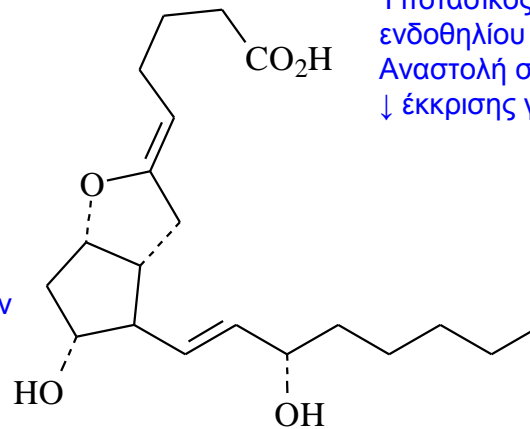
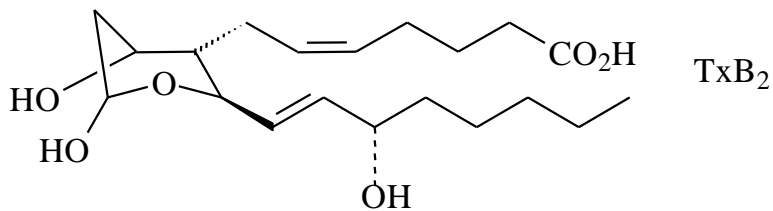
prostacyclin synthetase

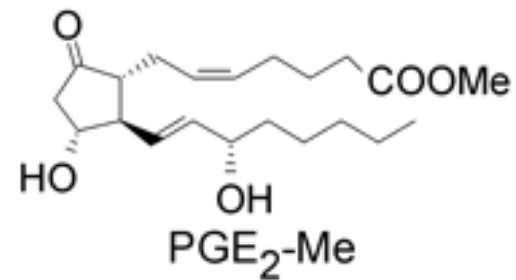
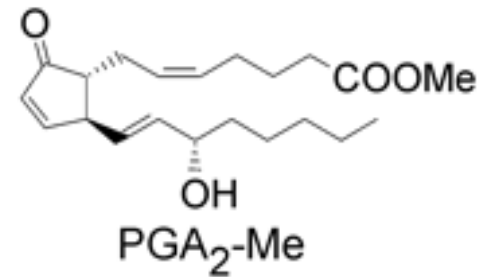
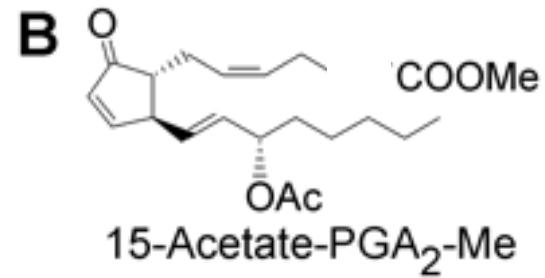
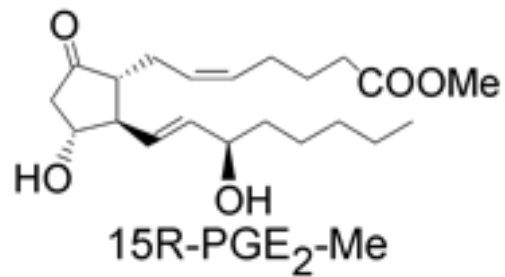
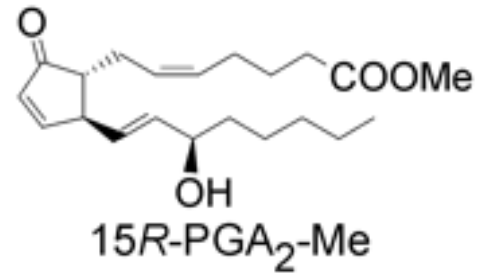
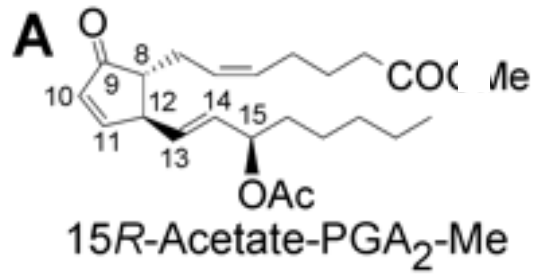


Αιμοπετάλια- πνεύμονες
Αγγειοσυσταλτικός παράγοντας
Επαγωγή συγκόλλησης αιμοπεταλίων

Ενδοθηλιακά- λεία μυϊκά κύτταρα
Υποτασικός παράγοντας (διαστολή ενδοθηλίου αιμοφόρων αγγείων)
Αναστολή συγκόλλησης αιμοπεταλίων
↓ έκκρισης γαστρικού υγρού

PGI₂ (prostacyclin)





Το γοργόνειο κοράλλι (*Plexaoura homomalla*) αποτελεί πολύτιμη πηγή Α' υλών για την παρασκευή συνθετικά χρήσιμων προσταγλανδινών

ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΠΡΟΣΤΑΝΟΕΙΔΩΝ

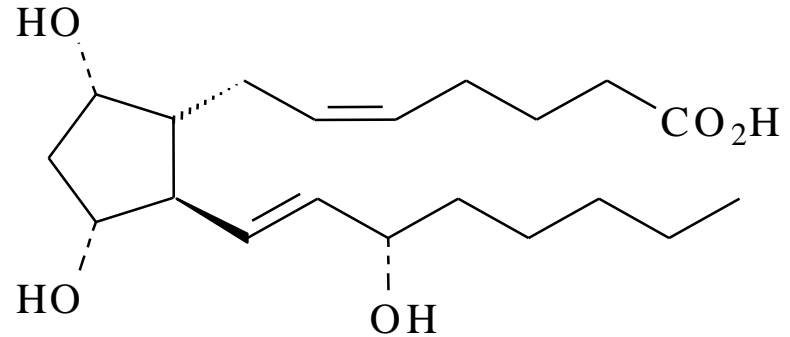
PGF_{2α} και παράγωγα

(15S)15-CH₃-PGF_{2α}

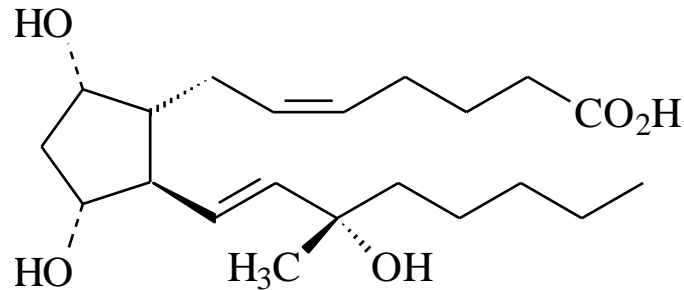
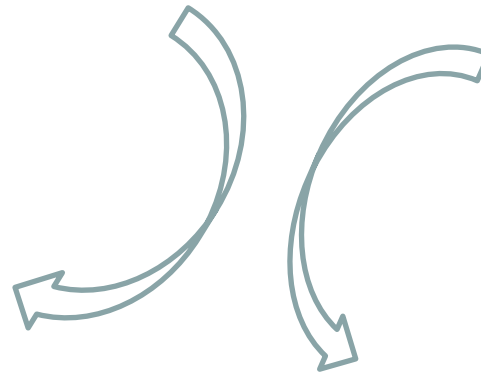
Εκτρωτικό – ωκυτόκο,
αιμοστατικό μετά τον τοκετό

Δεν μεταβάλλει την αρτηριακή
πίεση

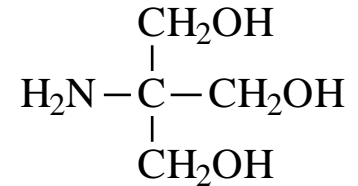
Πόνος, ερεθισμός γ/ε

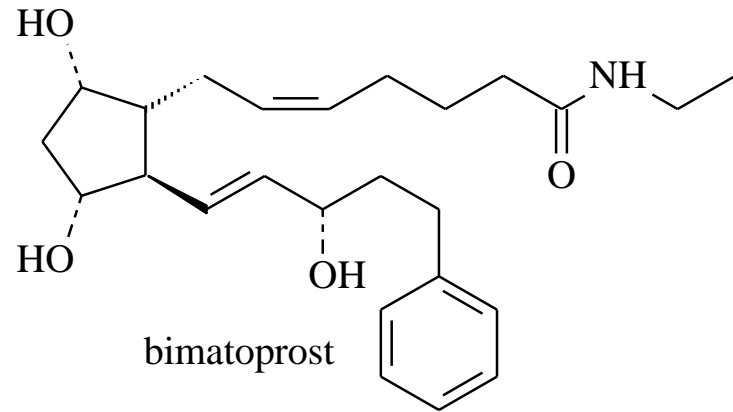
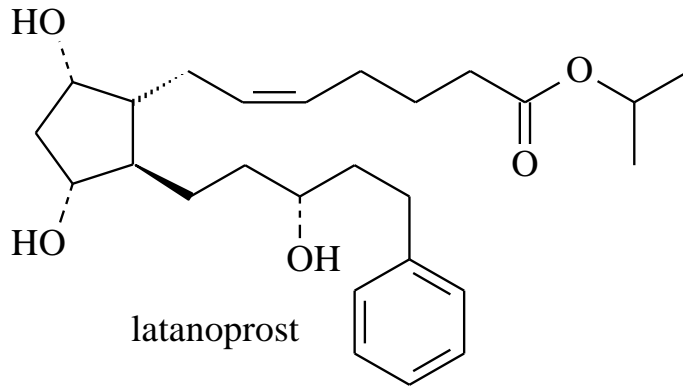


PGF_{2α} (dinoprost)



15-CH₃-PGF_{2α} (carboprost tromethamine)



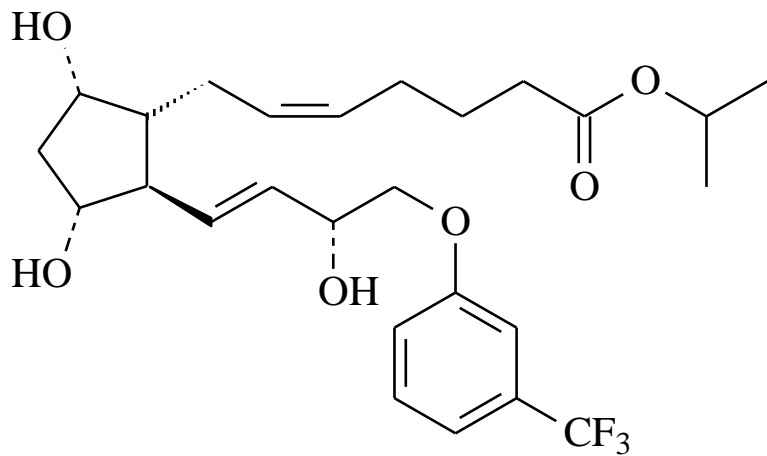


Αντιγλαυκωματικά παράγωγα $PGF_{2\alpha}$: αγωνιστές σε υποδοχείς προστανοειδών, που αυξάνουν την παροχέτευση του υδατοειδούς υγρού = μείωση ενδοφθάλμιας πίεσης χωρίς να ερεθίζουν το μάτι.

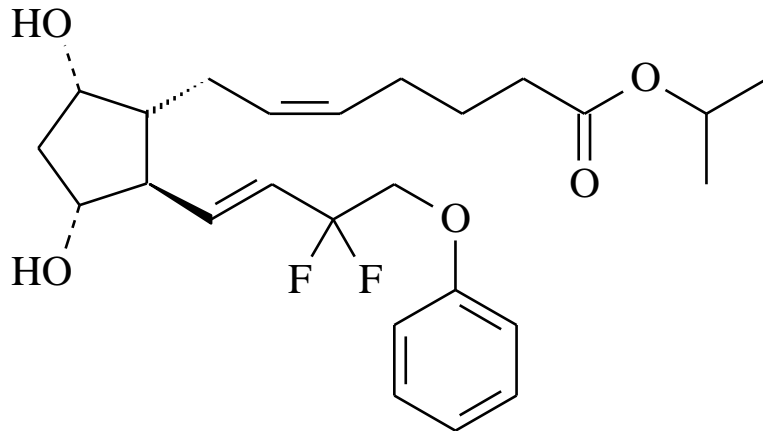
Είναι προφάρμακα. Δραστικό είναι το αντίστοιχο οξύ, μεταβολικά σταθερό ανάλογο της $PGF_{2\alpha}$.

Η εισαγωγή φαινυλίου στην ω-θέση μειώνει τη συνάφεια για τους υποδοχείς πόνου και την τοπική υπεραιμία. Η ανόρθωση του 13,14-δδ επαυξάνει το αποτέλεσμα και συνεισφέρει στη χημική και μεταβολική σταθερότητα. Το **Bimatoprost** ως **ουδέτερο αμίδιο**, είναι λιγότερο ερεθιστικό, διαπερνά τον κερατοειδή και ως σταθερότερο του εστέρα αποδίδει πιο σταδιακά το φάρμακο.





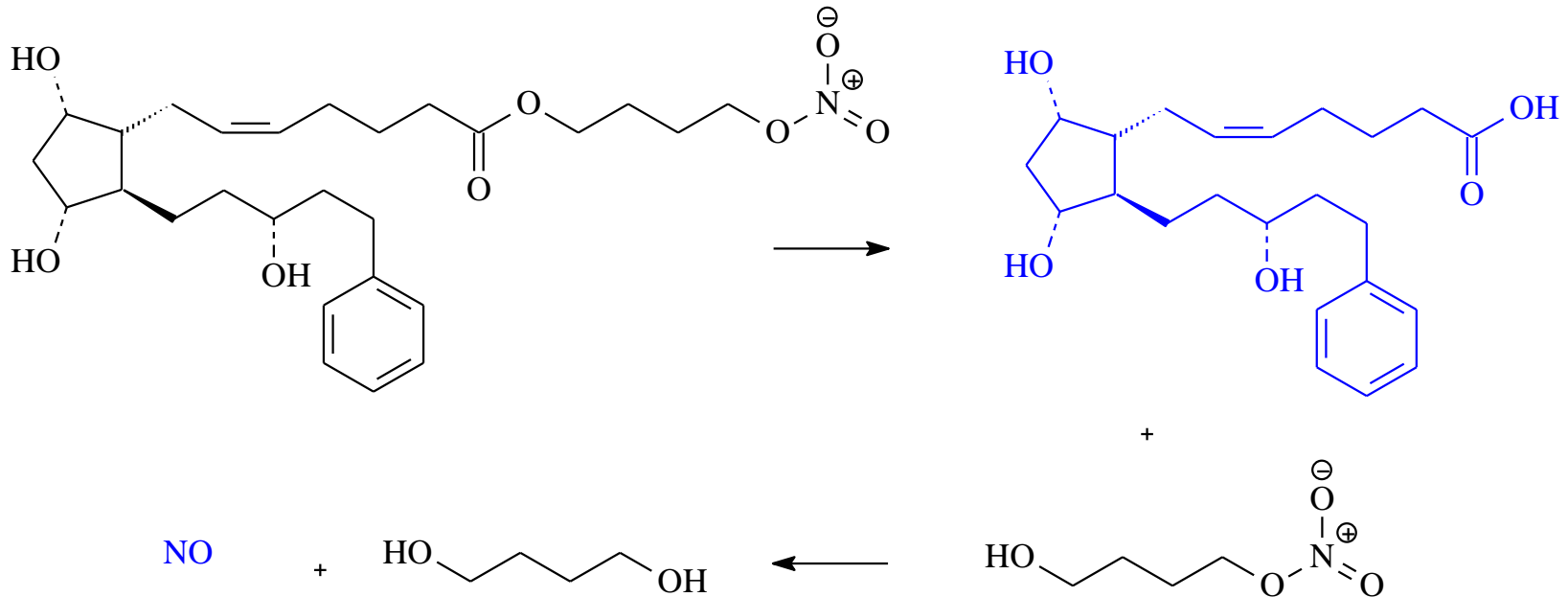
Travoprost



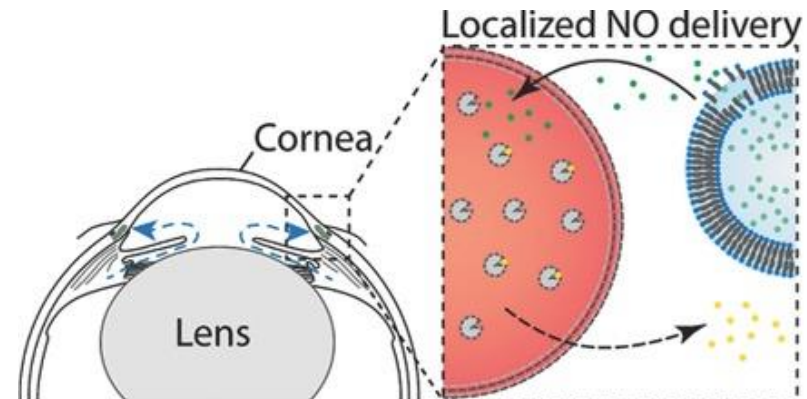
Tafluprost

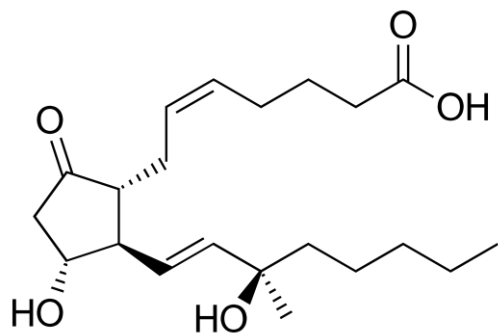
Αντιγλαυκωματικά παράγωγα PGF_{2α}: Τα οφθαλμικά διαλύματα **Travoprost** και **Tafluprost** περιέχουν συχνά και **timolol** (αδρενεργικός ανταγωνιστής)- συνδυαστική θεραπεία.

Αντιγλαυκωματικά παράγωγα $PGF_{2\alpha}$: στο latanoprostene bunod το παράγωγο προσταγλαδίνης συνδυάζεται με δότη NO



Το NO απελευθερώνεται τοπικά και σταδιακά από τη διάσπαση της μονονιτρικής βουτανολιόλης. Ρυθμιστής του τόνου των αγγείων και της ενδοφθάλμιας πίεσης.



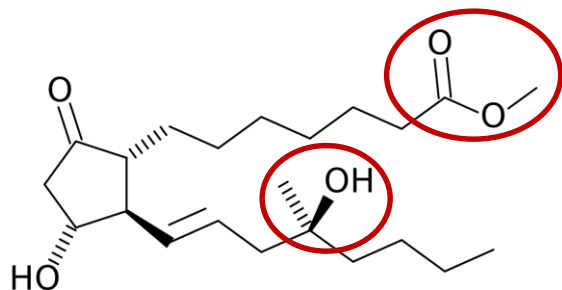


Παράγωγα της PGE₂

Χορήγηση από το στόμα (δισκία)

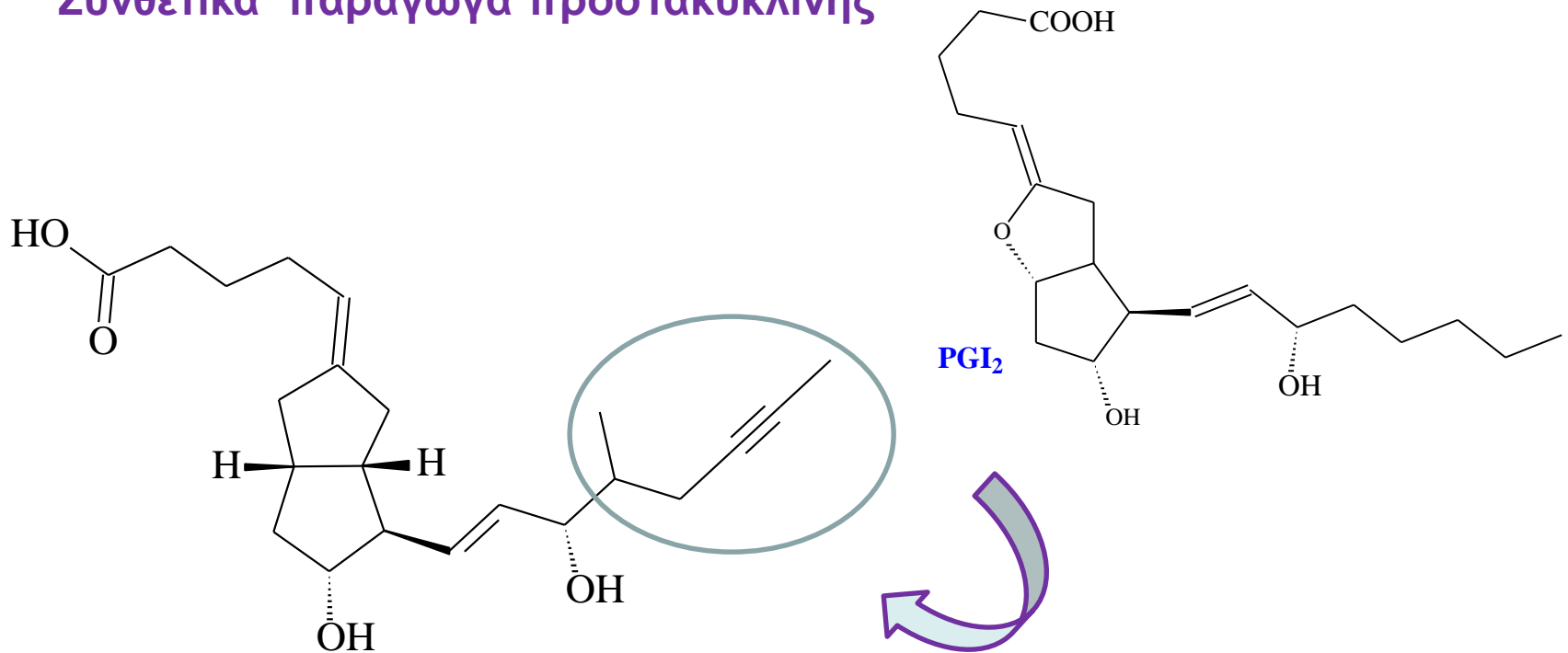
Arbabrostil 15(R)-15-μεθυλοπροσταγλανδίνη E₂

Προστασία του γαστρικού βλεννογόνου κατά τη λήψη ΜΣΑΦ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση έλκους. Αντιεκκριτικό του γαστρικού οξέος, επάγει την έκκριση βλέννας. Επουλωτικό πεπτικού έλκους. Εκτριωτικό.



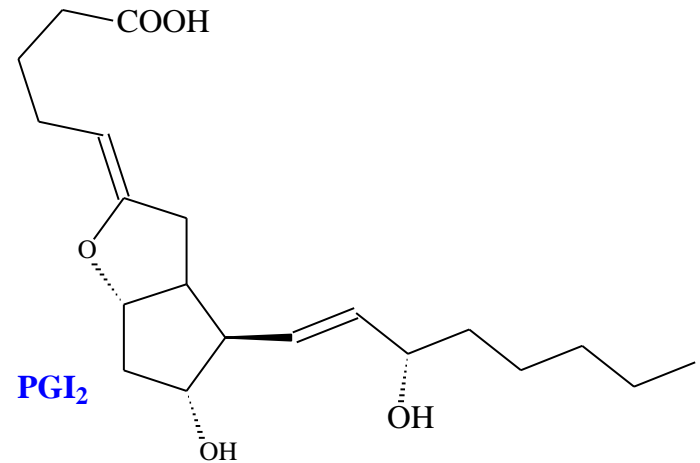
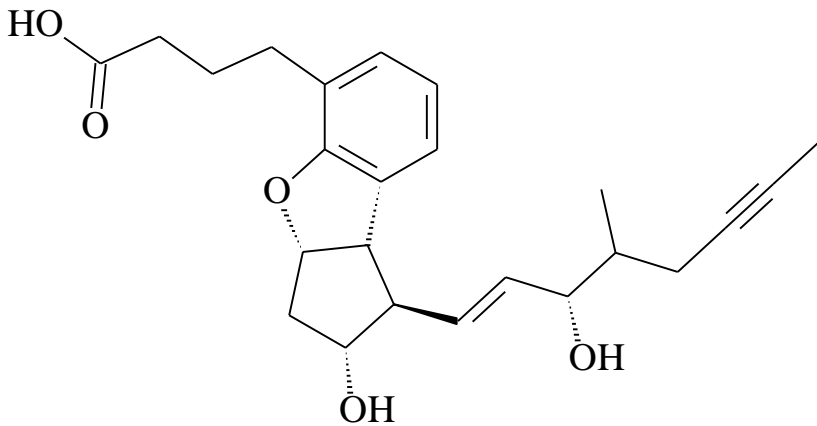
Misoprostol Συνθετικό παράγωγο της προσταγλανδίνης E₂. που δρα ως μεταβολικά σταθερό προφάρμακο (δεν αναγνωρίζεται επαρκώς από την 15-OH δεϋδρογενάση) Η μετακίνηση της υδροξυμεθυλο- υποκατάστασης στη θέση-16 το καθιστά εκλεκτικό πρόσδεμα με αγωνιστική δράση **επί συγκεκριμένων υποδοχέων**. **Ίδιες ενδείξεις, με λιγότερες παρενέργειες.**

Συνθετικά παράγωγα προστακυκλίνης

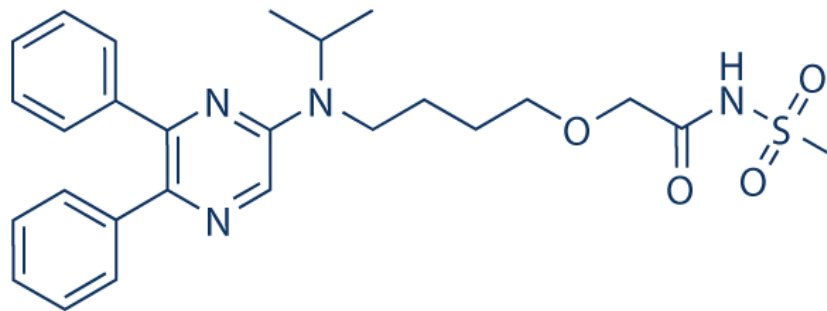


Το **Iloprost** (εισπνεόμενο, ή χορηγούμενο με ενδοφλέβιο καθετήρα) χρησιμοποιείται στη θεραπεία **σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης**, σκληροδέρματος, συνδρόμου Raynaud κ.α. ασθενειών που χαρακτηρίζονται από αγγειόσπασμο, αυξημένη πίεση των αγγείων και κακή κυκλοφορία του αίματος. Μειονέκτημα: η υψηλή συχνότητα χορήγησης.

Συνθετικά παράγωγα προστακυκλίνης



Το **Beraprost** χημικά και μεταβολικά σταθερό κυκλοπεντανοβενζοφουρανικό ανάλογο της προστακυκλίνης. Χορηγείται από το στόμα και προκαλεί ισχυρή αγγειοδιαστολή. Σε ιδιοπαθή πνευμονική υπέρταση και σε ισχαιμική κρίση.

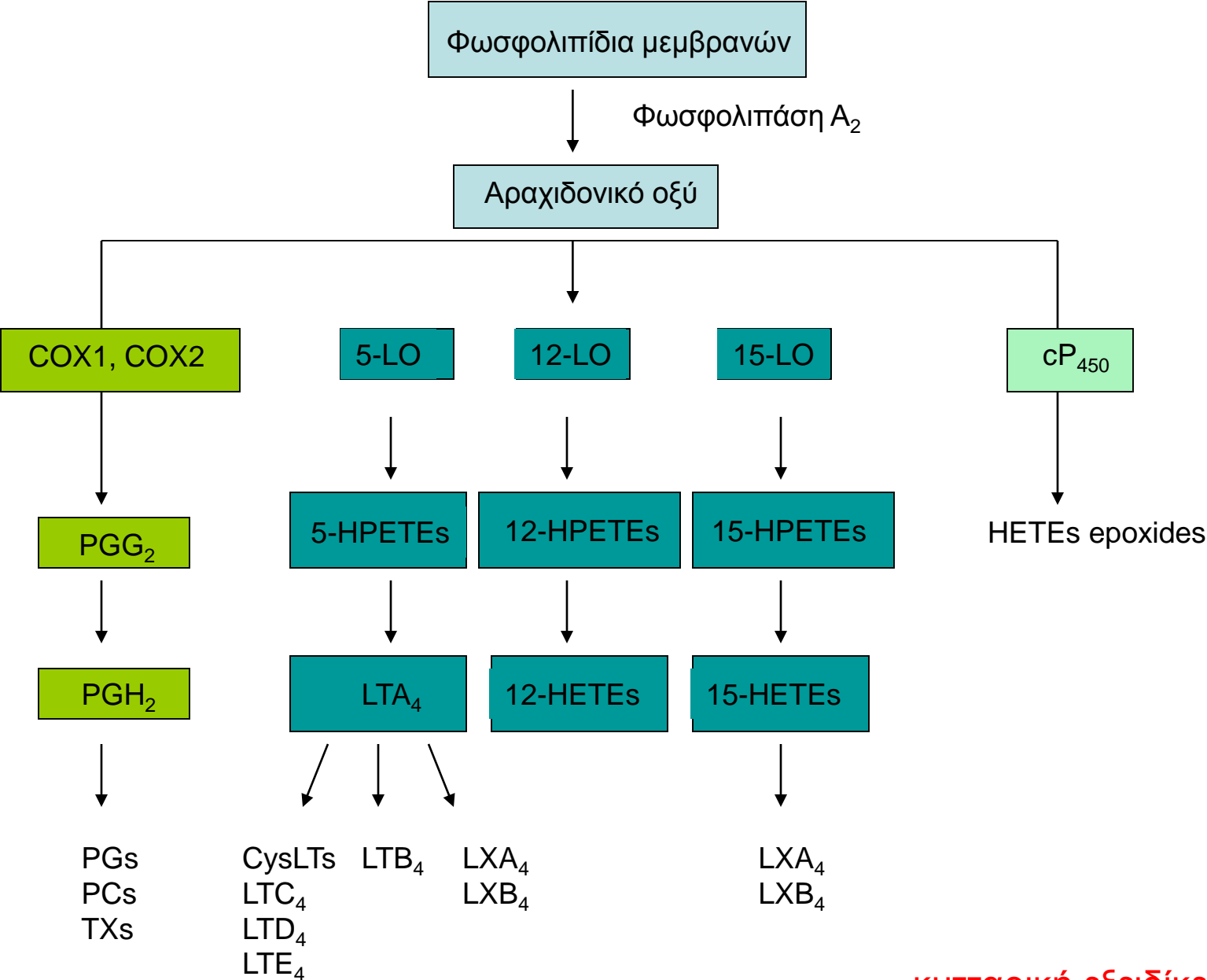


Νέο φάρμακο για την πνευμονική υπέρταση:

Selexipag αγωνιστής του υποδοχέα της προστακυκλίνης PGI₂.

Λειτουργεί ως προφάρμακο: το σουλφοναμίδιο υδρολύεται ταχέως από ηπατικά ένζυμα και αποδίδει σταδιακά το δραστικό οξύ in vivo, επιμηκύνοντας τη διάρκεια δράσης. Δεν προκαλεί συστηματική υπόταση.

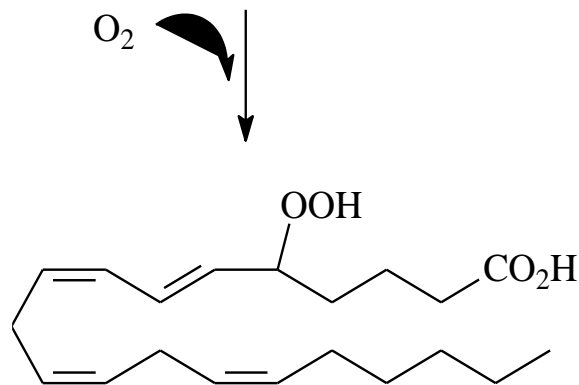
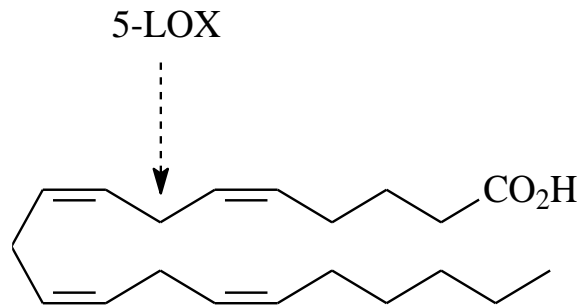
ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΕΙΚΟΣΑΝΟΕΙΔΩΝ



ΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΣΗ

Γραμμική οδός: Λιποξυγονάσες LOX

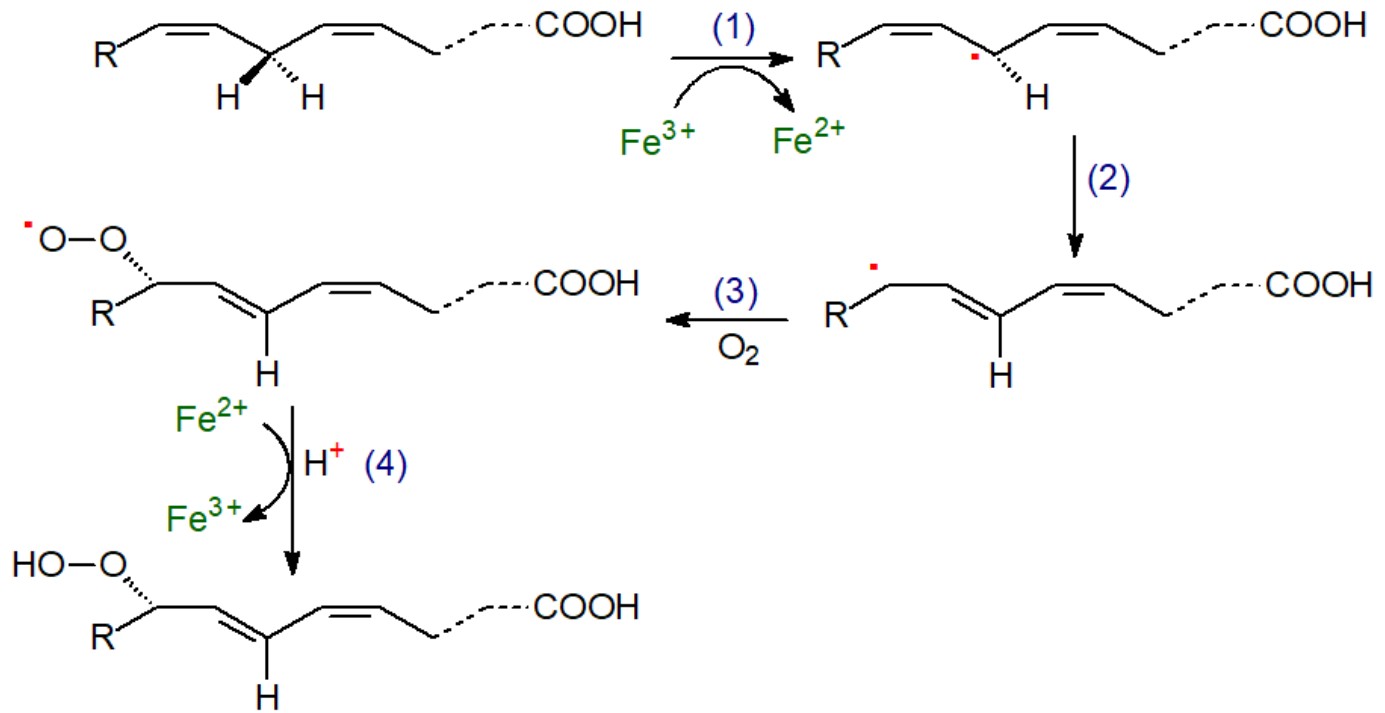
Διοξυγονάσες εξαρτώμενες (οξειδοαναγωγικά) από Fe^{3+} που δεν συμπλέκεται με αίμη. Οξειδώνουν πολυακόρεστα λιπαρά οξέα καταλύοντας την απόσπαση H από δις-αλλυλική θέση (1Z,4Z-πενταδιένιο) και τη στερεοεκλεκτική προσθήκη O_2 για την δημιουργία υδροϋπεροξειδίου (συνήθως S, σπάνια R).



Αντιδρούν

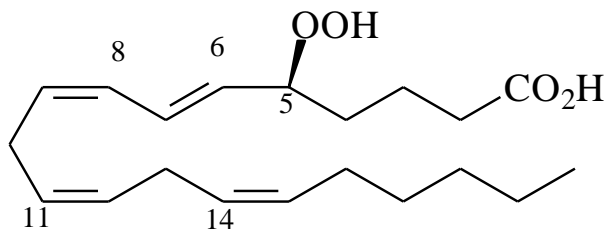
- ✓ με αραχιδονικό οξύ: παραγωγή εικοσανοξειδών.
- ✓ με φωσφολιπίδια μεμβρανών: τροποποίηση της μεμβρανικής δομής (πχ κατά την ωρίμανση των ερυθροκυττάρων).

Hydroperoxyeicosatetranoic acids: **HPETE**

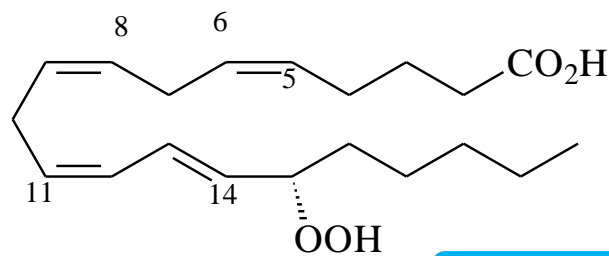


Μηχανισμός της αντίδρασης σχηματισμού ΗΡΕΤΕ

Γραμμική οδός

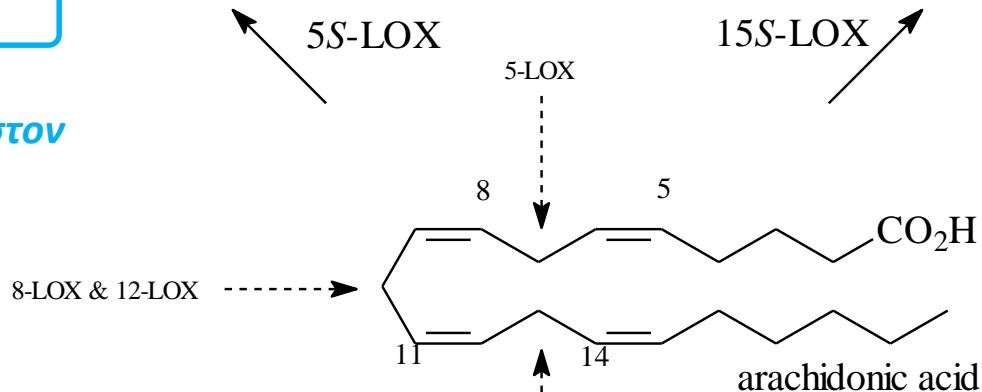


5-HPETE

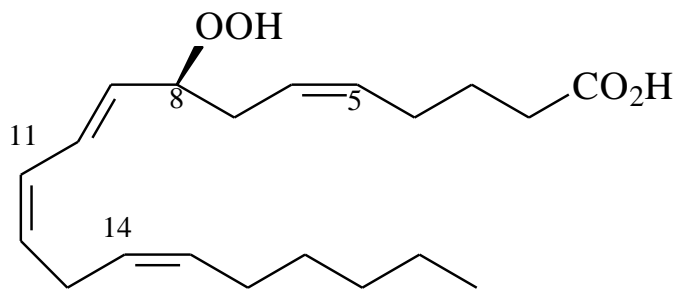


15-HPETE

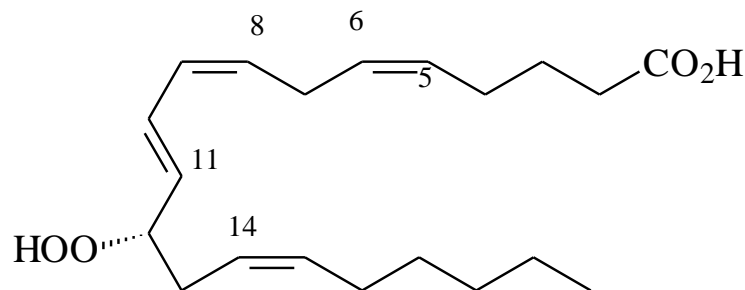
Συχνότερες στον άνθρωπο



Οι αριθμοί αντιστοιχούν στη θέση εισαγωγής του οξυγόνου



8-HPETE



12-HPETE

5S-LOX

15S-LOX

5-LOX

8-LOX & 12-LOX

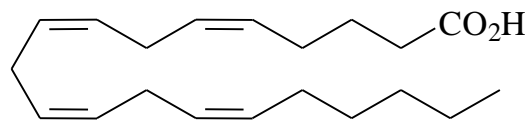
15-LOX

8S-LOX

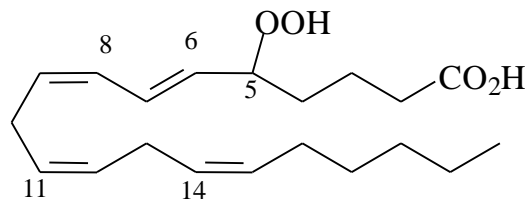
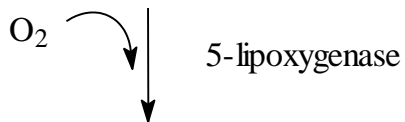
12S-LOX

Γραμμική οδός: ΜΟΝΟ ΣΤΑ ΚΥΤΤΑΡΑ ΜΕ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

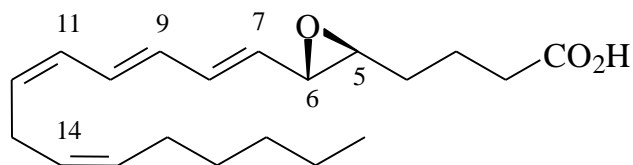
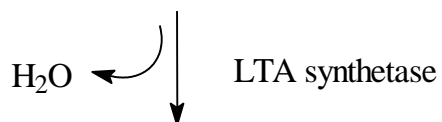
Διοξυγενάση:
οξείδωση



arachidonic acid



5-HPETE

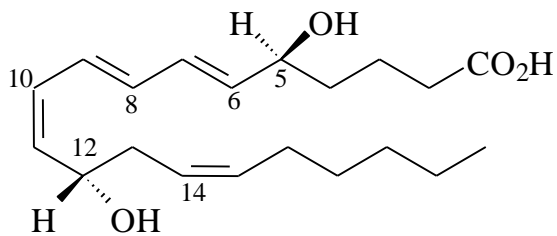


LTA₄

αφυδάτωση

Χημειοτακτικός παράγοντας
Συσσώρευση λευκοκυττάρων σε
φλεγμαίνουσες περιοχές

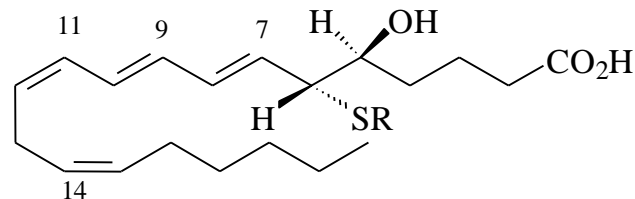
LTA hydrolase



LTB₄

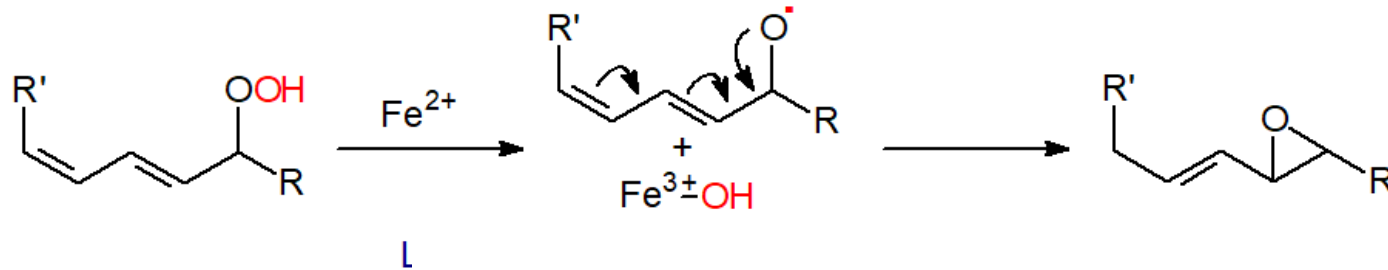
Υδροξυ-LT

glutathione-S-transferase



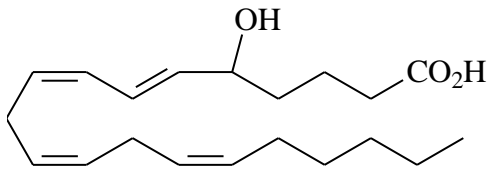
LTC₄

Πεπτιδικά-LT

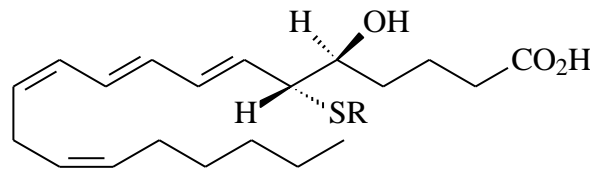


Παρουσία ιόντων Fe^{2+} η λιποξυγονάση διασπά τον δεσμό O-O του υδροϋπεροξειδίου λαμβάνοντας το υδροξύλιο προς σχηματισμό $\text{Fe}(\text{OH})_3$. Η ρίζα αλκοξειδίου θα κυκλώσει στη συνέχεια σχηματίζοντας εποξείδιο του λιπαρού οξέος.

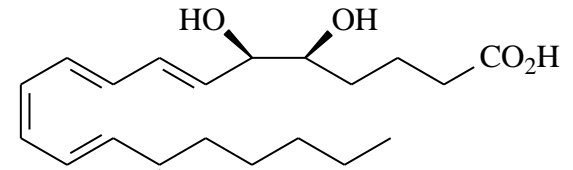
Το LTA_4 δεν έχει βιολογική δραστηριότητα αλλά λειτουργεί ως σημαντικό ενδιάμεσο για πολύ σημαντικούς μεταβολίτες. Είναι πολύ ασταθές στο υδατικό περιβάλλον, σε pH 7.4 διατηρείται μόνο για λίγα δευτερόλεπτα, αλλά στα κύτταρα σταθεροποιείται με πρόσδεση σε αλβουμίνη κ. α. πρωτεΐνες.



5-HETE



LTC₄



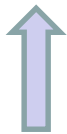
LXA₄

Τα ασταθή υδροϋπεροξυεικοσατετραενοϊκά οξέα (HPETE) διασπώνται γρήγορα προς υδροξυεικοσατετραένια HETE, από τα οποία παράγονται λευκοτριένια (LT) + λιποξίνες (LX, τριϋδροξυπολυακόρεστα λιπαρά οξέα, με 4 συζυγικούς δδ).

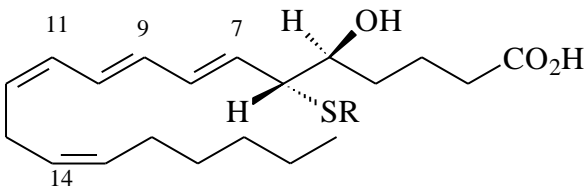
Λευκο - τριένια



Περιέχουν 4δδ, οι τρεις είναι
συζυγικοί UV λ_{max} 270, 280 and 290 nm)



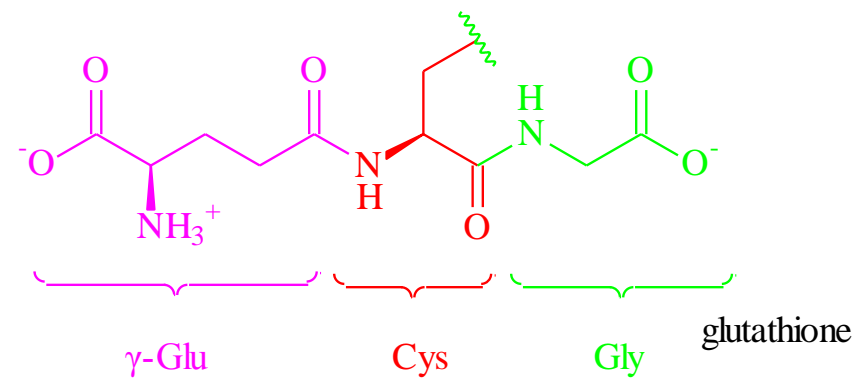
Παράγονται κυρίως στα λευκοκύτταρα κ.α. κύτταρα του ανοσοποιητικού
Προκαλούν αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων, βρογχοσυστολή και βρογχόσπασμο



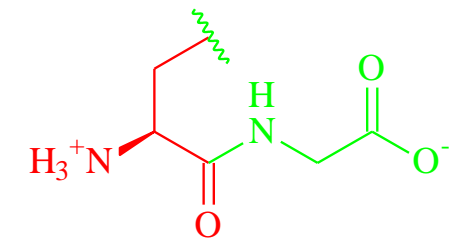
Υποτασικά +
βρογχοσυσταλτικά
(SRS-A)
Δρουν σε GPCRs

Σημαντικός ο ρόλος
τους στις αλλαγές που
παρατηρούνται στον
πνεύμονα κατά την
ανάπτυξη του χρόνιου
άσματος

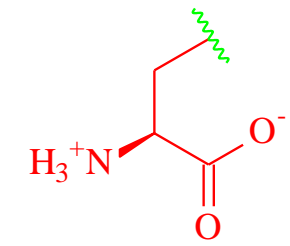
LTC₄ R=



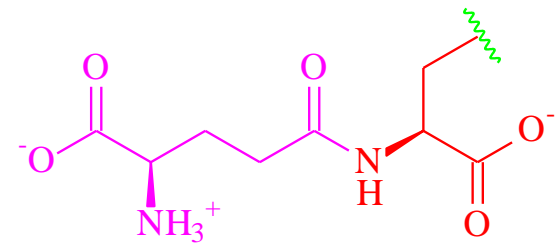
LTD₄ R=



LTE₄ R=



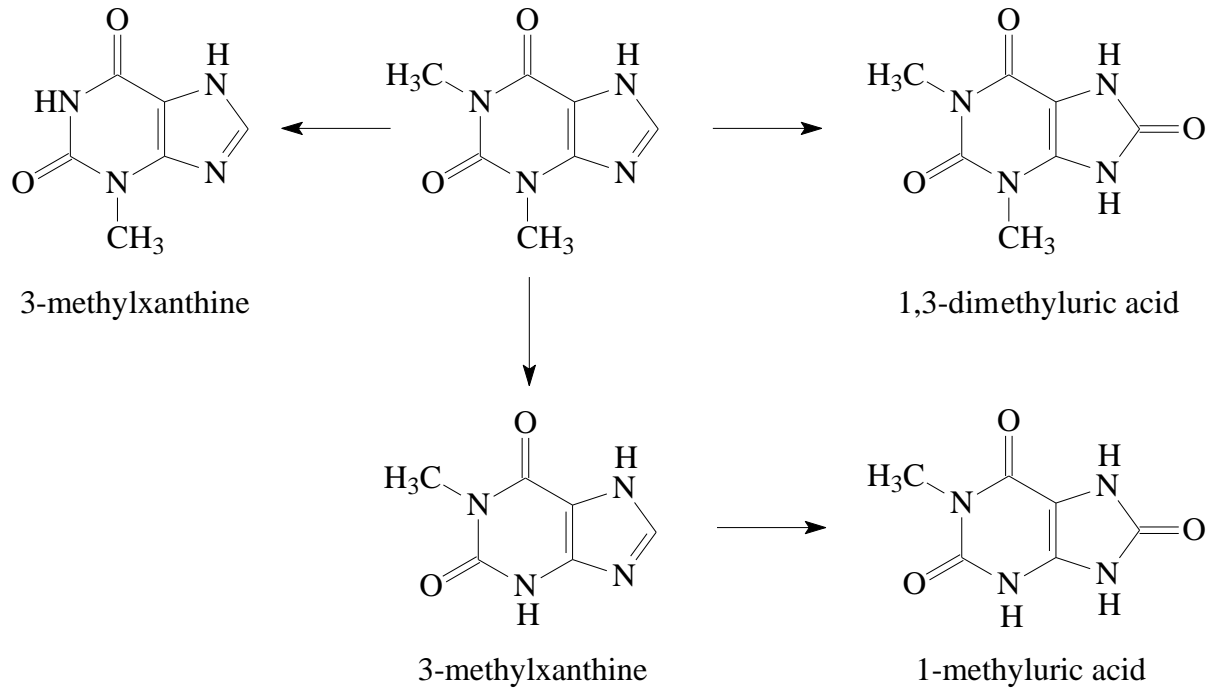
LTF₄ R=



Το άσθμα είναι αρκετά συχνή, χρόνια, σύνθετη διαταραχή.

Χαρακτηρίζεται **από τη παρουσία χρόνιας φλεγμονής του αναπνευστικού**, που σχετίζεται με ποικιλία συμπτωμάτων, κυρίως με συστολή των αεραγωγών, υπερβολική αντίδραση σε εισπνοή αντιγόνου, δυσκολία στην αναπνοή (παροξυσμική δύσπνοια), βήχα και ροχαλητό. Συνήθως είναι αλλεργικό ή άγνωστης αιτιολογίας (>35 ετών). Ασθένεια γνωστή από τα αρχαία χρόνια (Ιλιάδα / Ιπποκράτης). Αύξηση περιστατικών, μείωση σοβαρότητας / θνησιμότητας.

Η συμπτωματική θεραπεία (χορήγηση βρογχοδιασταλτικών αδρενεργικών αγωνιστών ή αντιχολινεργικών), αντικαθίσταται από φάρμακα που αντιμετωπίζουν την υποβόσκουσα φλεγμονή και αναστέλλουν τη πρόοδο της ασθένειας, με τη συμπτωματική θεραπεία να περιορίζεται στην ανακούφιση των οξέων συμπτωμάτων.



Φάρμακα που χορηγούνται στο άσθμα (προτιμότερη η προληπτική θεραπεία):

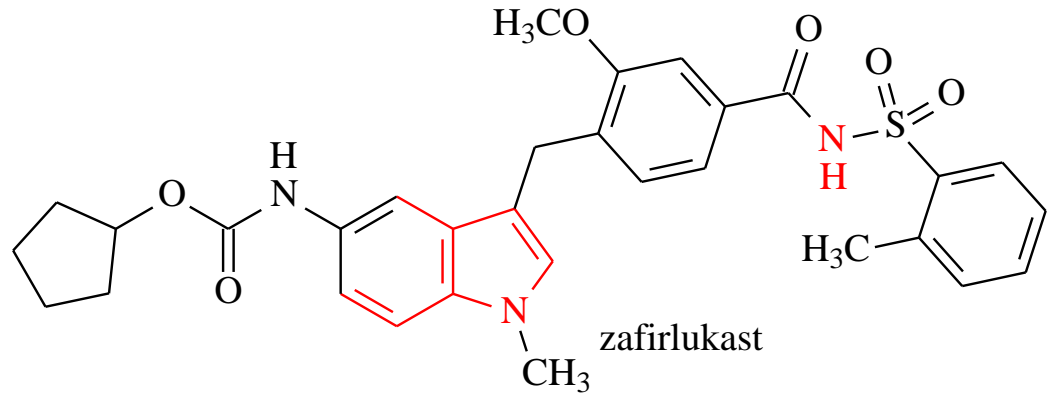
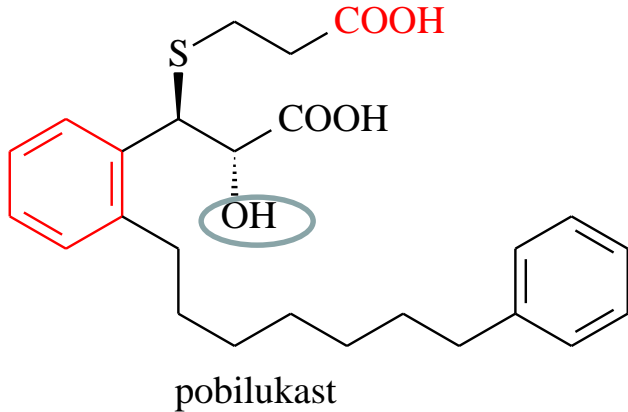
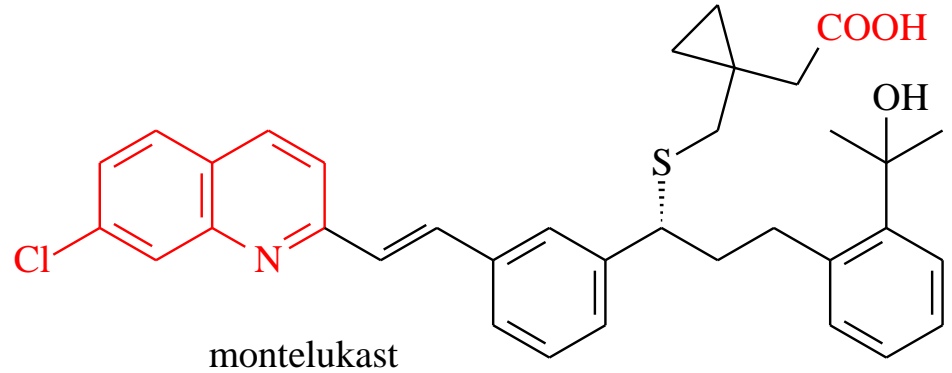
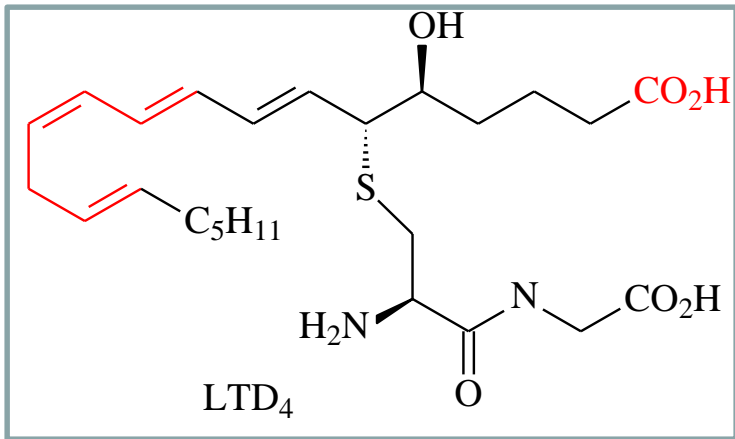
- **Μεθυλοξανθίνες -αμινοφυλλίνη** (που δεν μεταβολίζονται προς ουρικό οξύ)
- **β₂-αδρενεργικοί αγωνιστές – αντιχολινεργικά** (για την αντιμετώπιση κρίσεων ή μακράς διάρκειας)
- **+ Κορτικοστεροειδή (εισπνεόμενα)**
- **Μονοκλωνικά αντισώματα**
- **(Αναστολείς έκκρισης ισταμίνης)**
- **Αναστολείς λευκοτριενίων (βιοσύνθεσης ή υποδοχέων)**

Η αναστολή της βιοσύνθεσης ή των υποδοχέων των λευκοτριενίων μειώνει τη συσσώρευση ουδετερόφιλων και οξεόφιλων λευκοκυττάρων και τη διαπερατότητα των αγγείων. Μειώνει τη φλεγμονή του πνεύμονα, την έκκριση βλέννας, το οίδημα και τη βρογχοσυστολή.

Ο ασθενής επωφελείται από τη μείωση των κρίσεων αλλά και τη σαφή βελτίωση των συμπτωμάτων.

Θεωρητικά οι αναστολείς της βιοσύνθεσης (αναστολείς της 5-LOX) είναι προτιμότεροι από τους αναστολείς των υποδοχέων των λευκοτριενίων, επειδή αναστέλλουν και τον σχηματισμό του LTB₄.

Αυτά τα φάρμακα είναι χρήσιμα και στη θεραπεία της **χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας**.



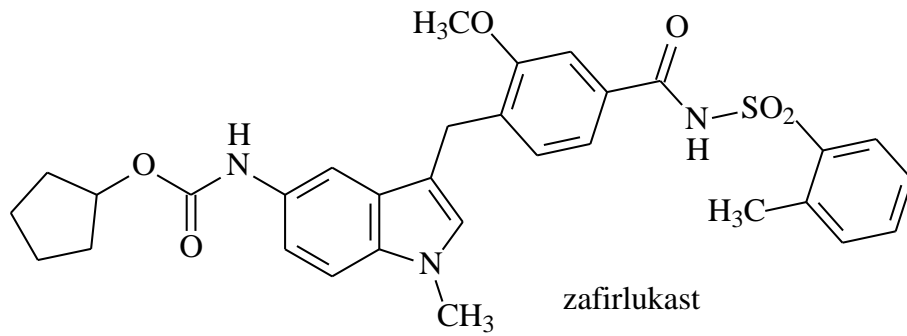
Χαμηλή ob

Διαλυτά στο υδατικό περιβάλλον στο φυσιολογικό pH – η διαλυτότητα μειώνεται στο όξινο περιβάλλον του στομάχου

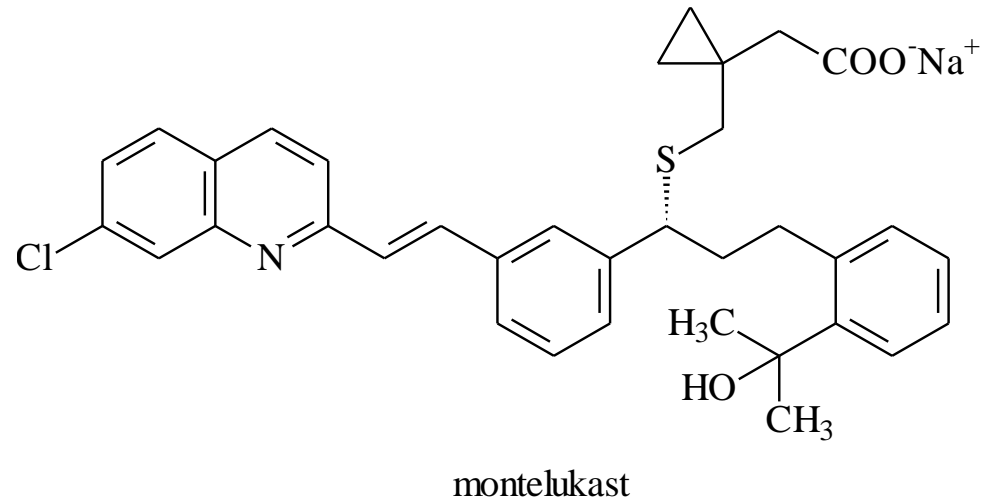


Σχεδιασμός αναστολέων κυστεϊνιλικών λευκοτριενίων

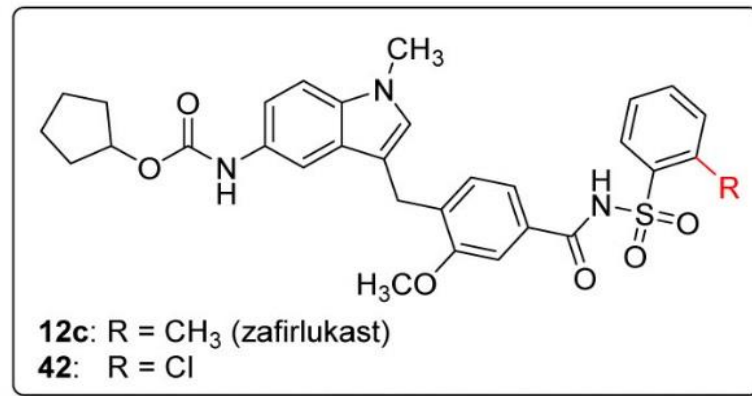
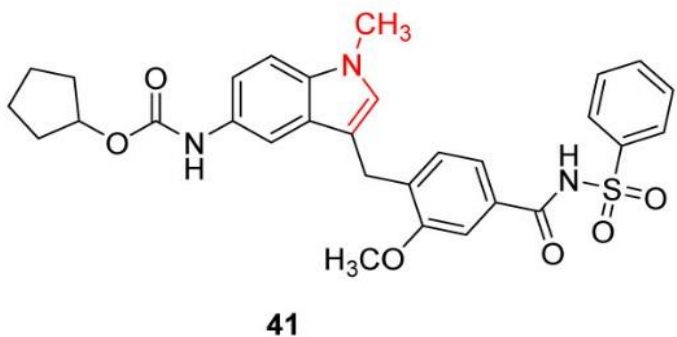
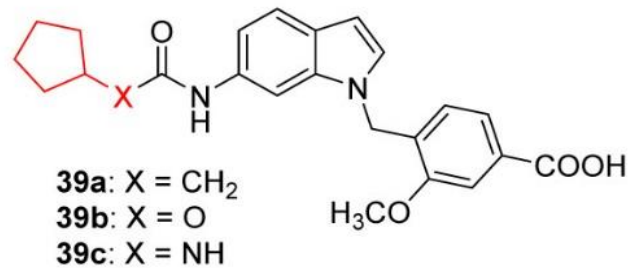
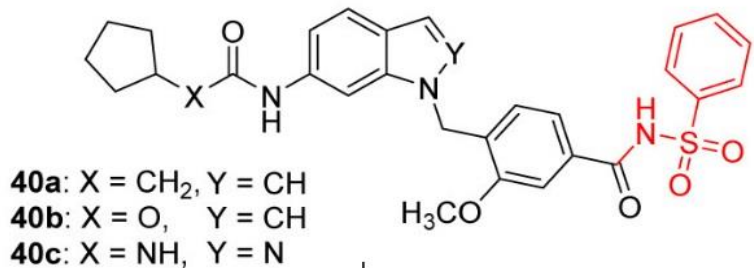
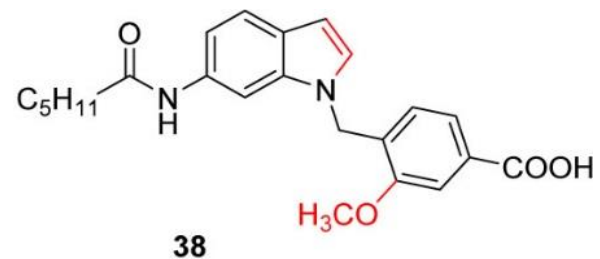
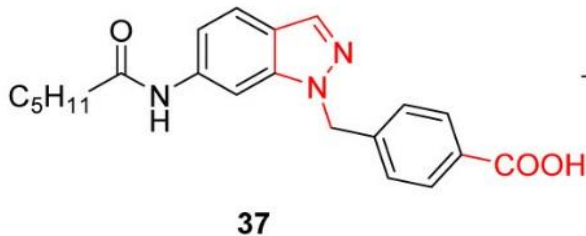
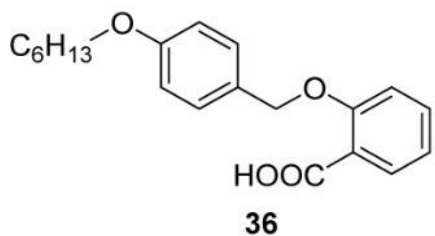
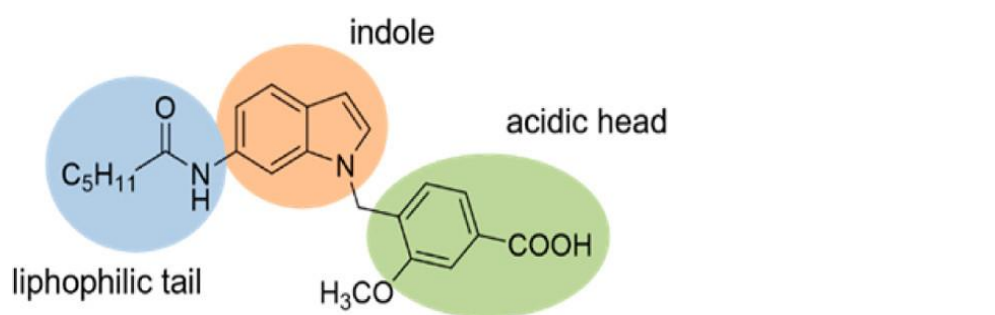
Ανταγωνιστής CysLT (LTD₄, LTE₄)

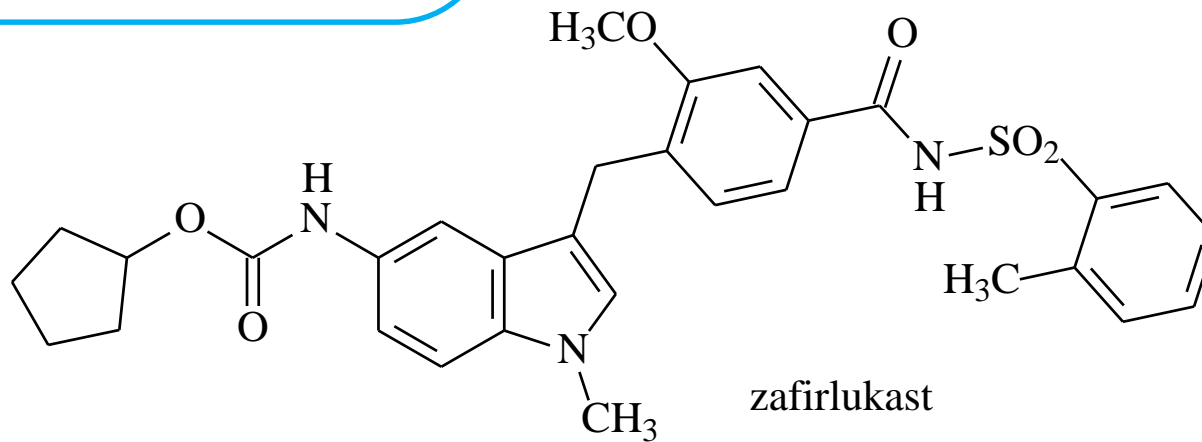
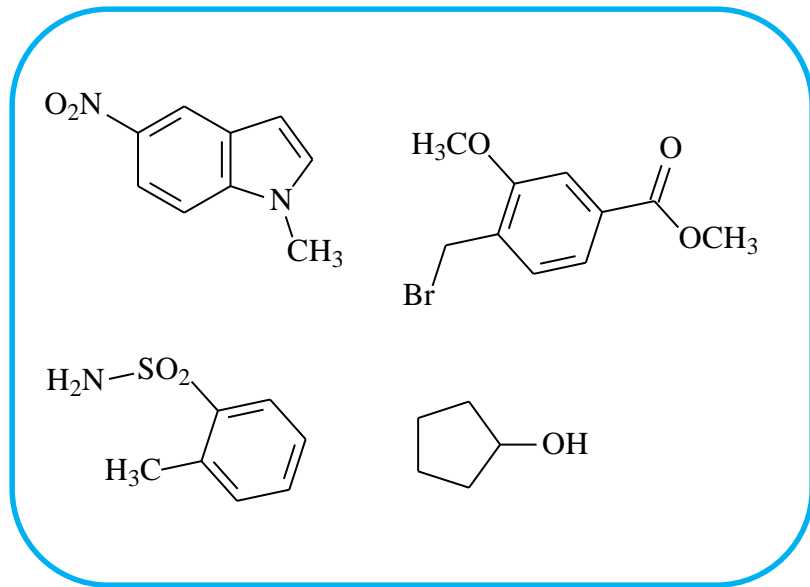


Ανταγωνιστής CysLT, (LTD₄)

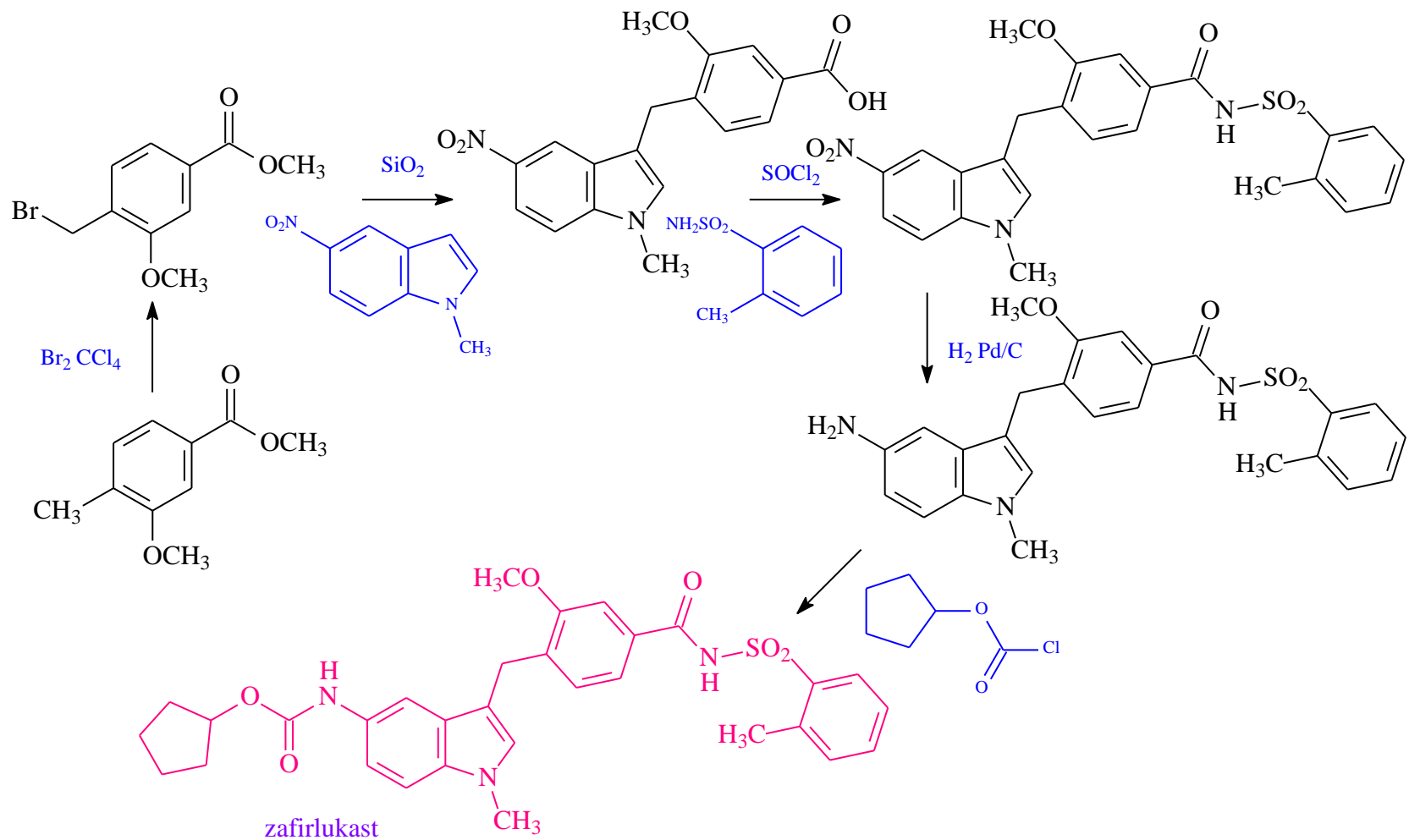


Σχεδιασμός του zafirlukast





3-{2-μεθοξυ-4-[(2-μεθυλοφαινυλο)σουλφοναμινοκαρβονυλο]μεθυλοφαινυλο}-1-μεθυλο-1*H*-ινδολ-5-υλο καρβαμιδικός κυκλοπεντυλεστέρας



Το zafirlukast αναστέλλει τη βρογχοσυστολή που προκαλείται από την εισπνοή κρύου αέρα και ελαττώνει την υπερβολική αντίδραση των ασθενών με άσθμα στην εισπνοή αντιγόνων (χορτάρι, φυτά, γύρη, τρίχες ζώων).

Χορηγείται στη προφύλαξη και χρόνια θεραπεία του άσματος.

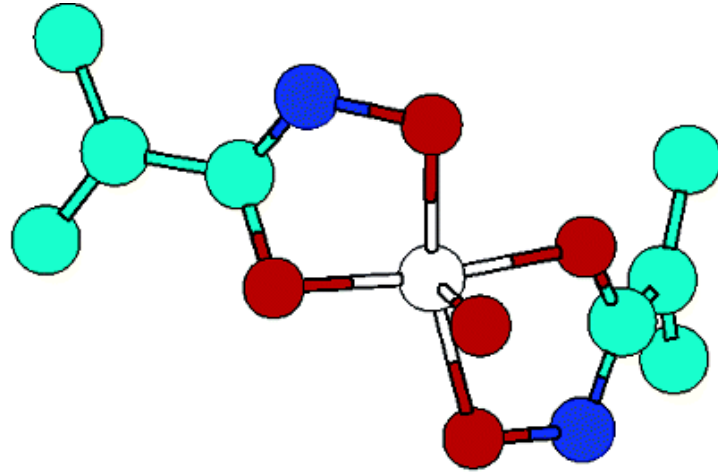
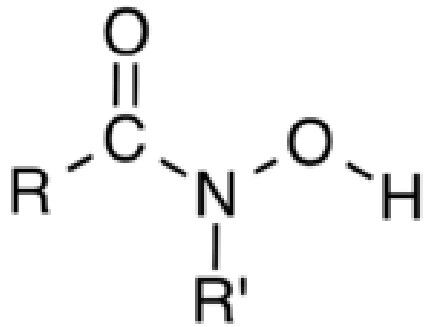
Αναστολείς της 5-LOX

Η 5-LOX χρειάζεται τη συνδρομή άλλων πρωτεϊνών, κυρίως της FLAP (5-Lipoxygenase Activating Protein): παρουσία φλεγμονώδους ερεθίσματος και αύξησης της συγκέντρωσης ασβεστίου, η 5-LOX που εντοπίζεται στο κυτταρόπλασμα αλληλεπιδρά με την διαμεμβρανική πρωτεΐνη FLAP η οποία αλληλεπιδρά και με την cPLA₂ (επίσης Ca²⁺ εξαρτώμενο ένζυμο) διευκολύνοντας την είσοδο του αραχιδονικού οξέος στο ενεργό κέντρο της 5-LOX .

Η FLAP διευκολύνει την τοποθέτηση του AA στο ενεργό κέντρο της 5-LOX

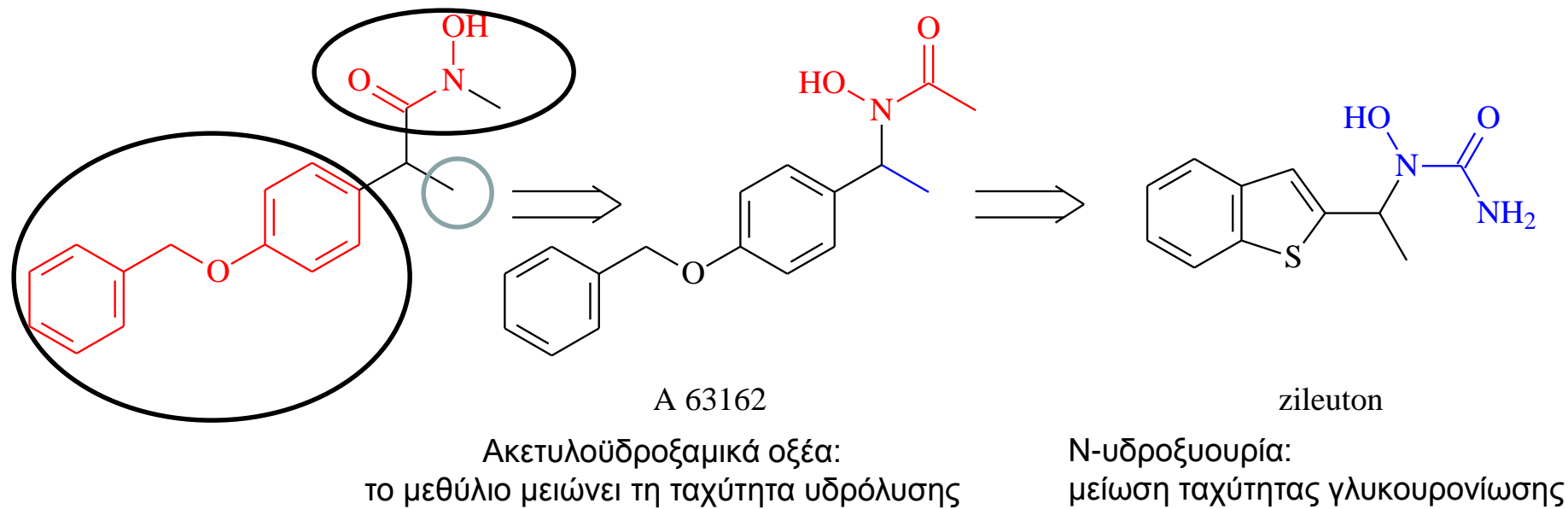
Στο ενεργό κέντρο εντοπίζεται και το σιδηριϊόν Fe³⁺ μη-συμπλεκόμενο με αίμη, που κατά την ενεργοποίηση της LOX ανάγεται προς Fe²⁺

Αναστολείς της 5-LOX



Τα παράγωγα υδροξαμικού οξέος:

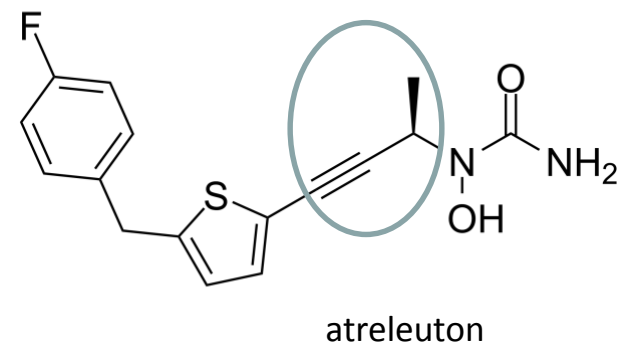
- Μπορούν να θεωρηθούν ως αμίδια, που φέρουν -OH επί του αζώτου.
- Ιονίζονται εύκολα
- Σχηματίζουν **σταθερά χηλικά σύμπλοκα με μεταλλοϊόντα, κυρίως με Fe^{3+}**
(γνωστά συμπλοκοποιητικά αντιδραστήρια)

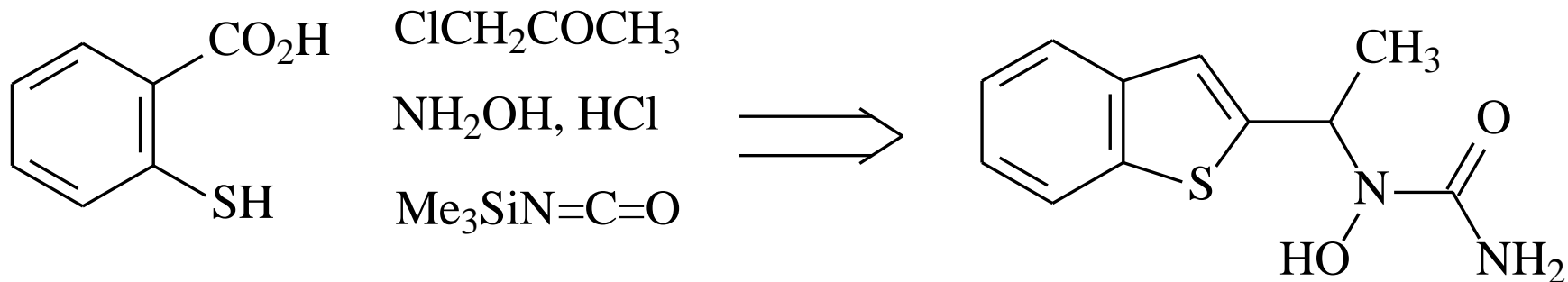


Σχεδιασμός αναστολέων της 5-LOX

Μεταβολική σταθεροποίηση: Αντικατάσταση του αλειφατικού υπολοίπου του AA με αρυλαλκυλομάδα και αντιστροφή του συμπλοκοποιητικού τμήματος.

Το atreleuton είναι σταθερότερο αλλά επάγει τα ηπατικά ένζυμα.

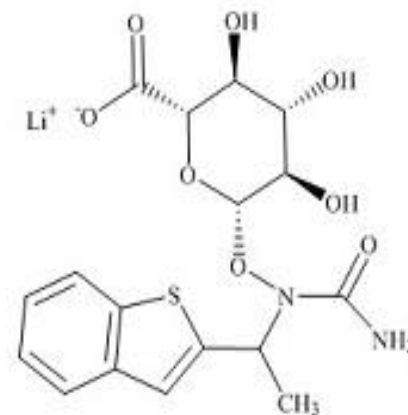


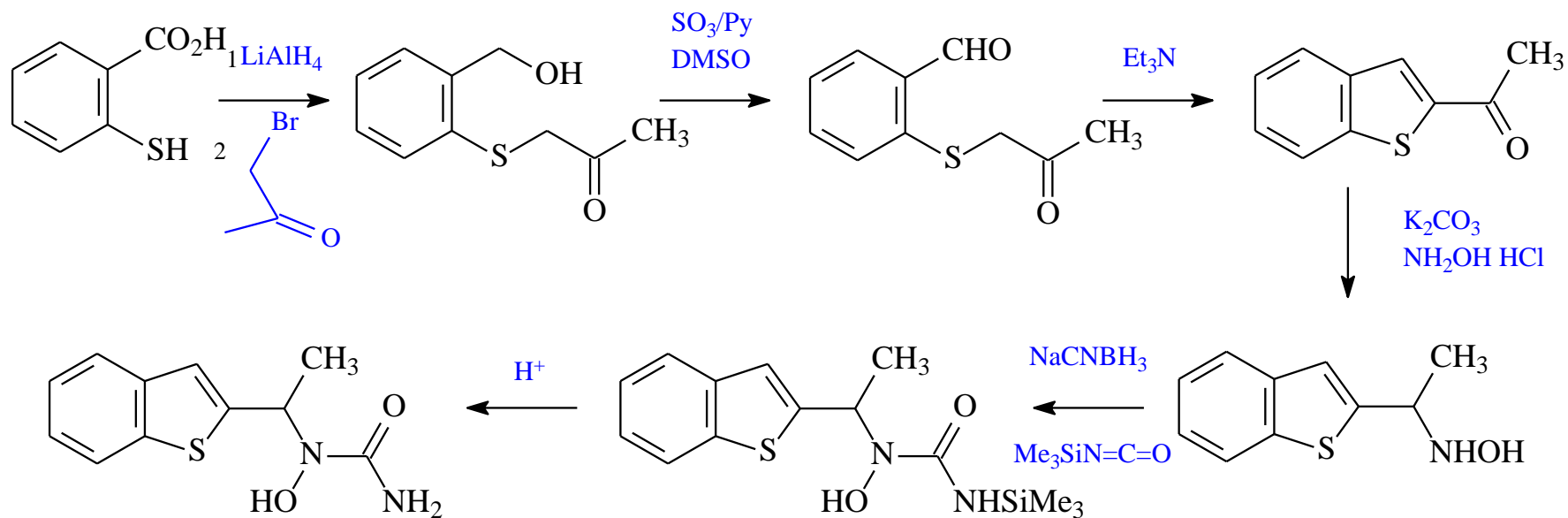


zileuton

N-[1-(βενζοθειεν-2-υλ)αιθυλο]-*N*-υδροξουρία

- ✓ Σχετική μεταβολική σταθερότητα (αδρανή *N*- και γλυκουρονίδια) $t_{1/2}$ =2.5 h, λαμβάνεται 4/φορές ημερησίως
- ✓ Συνδυάζεται με κορτικοστεροειδή
- ✓ *R,S* το ίδιο δραστικά, το *R* μεταβολικά σταθερότερο του *S*
- ✓ Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας (ναυτία, κόπωση, ίκτερος)



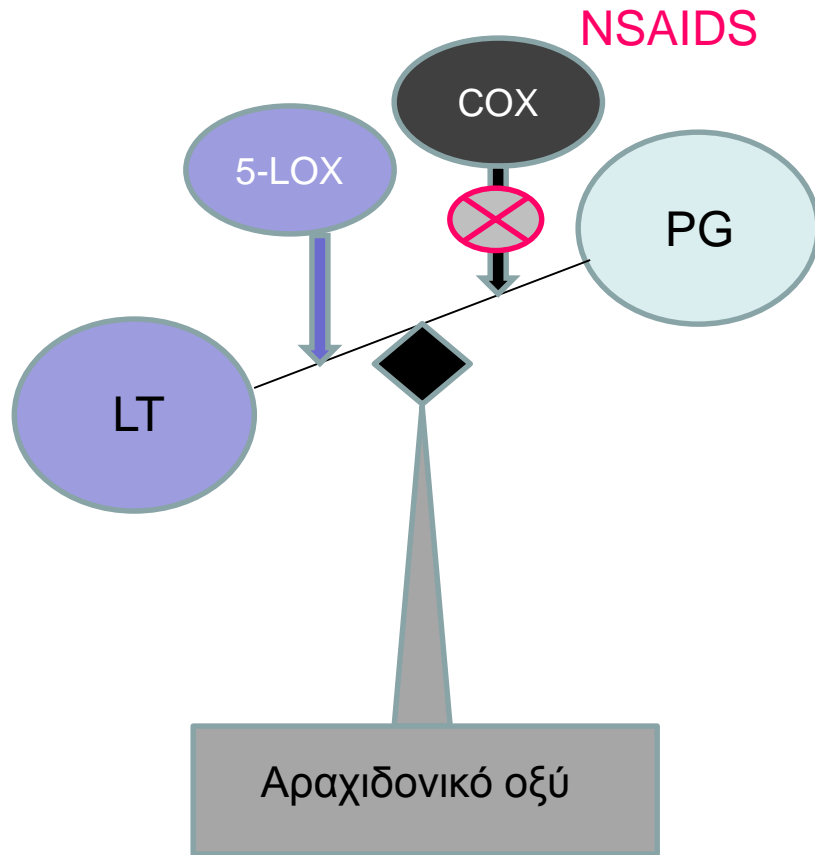


Μηχανισμός της οξείδωσης Parikh Doering

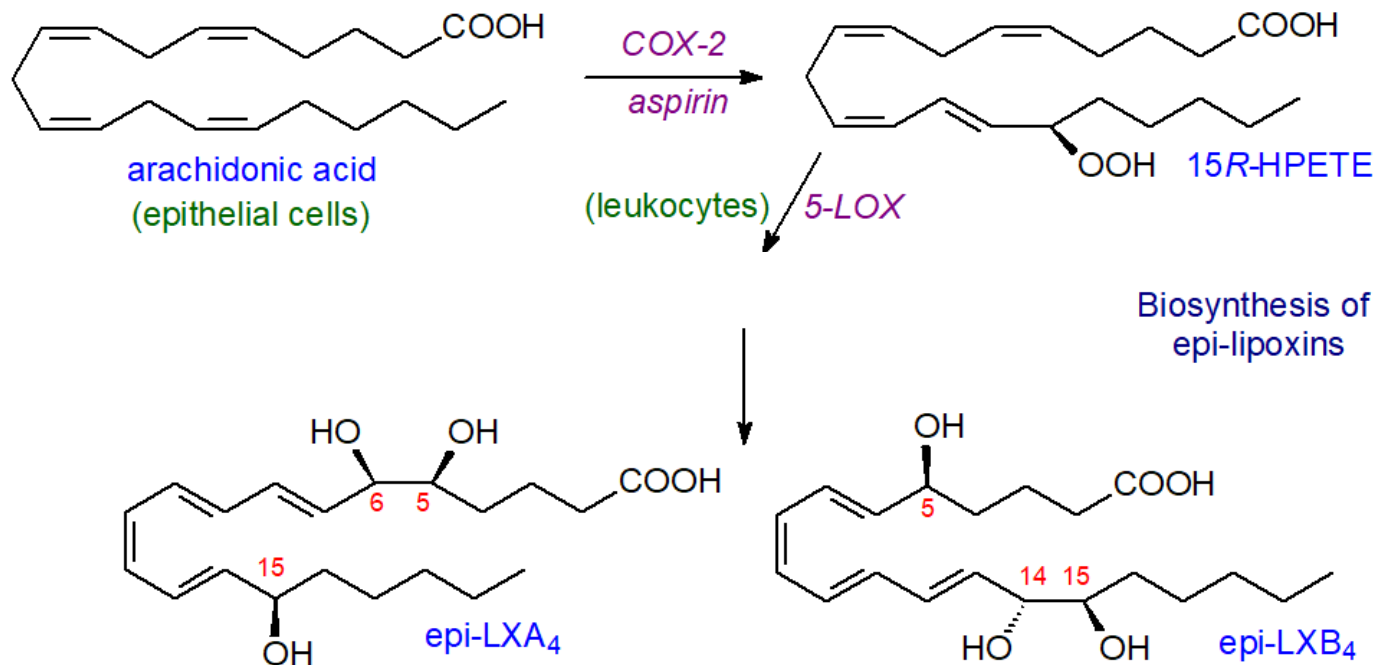
Υπάρχει αλληλεξάρτηση (crosstalks) μεταξύ των οδών μεταβολισμού του αραχιδονικού οξέος.

Παράδειγμα 1: η χορήγηση ασπιρίνης μπορεί να προκαλέσει κρίση άσθματος επειδή η αναστολή της COX αυξάνει την συγκέντρωση του αραχιδονικού οξέος και τα προϊόντα που σχηματίζονται από την καταλυτική δράση της 5-LOX

Παράδειγμα 2: Η συμπτωματική αντιμετώπιση βακτηριακών και ιικών λοιμώξεων του αναπνευστικού με ΜΣΑΦ, μπορεί να επιδεινώσει την εξέλιξη της νόσου



Τα **λευκοτριένια** επάγουν την απελευθέρωση κυτοκινών στο μικροπεριβάλλον του πνεύμονα, ενισχύοντας την φλεγμονώδη αντίδραση, τη διαπερατότητα των αγγείων, τη βρογχοσυστολή, την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και επηρεάζοντας αρνητικά την πνευμονική λειτουργία παρουσία φλεγμονής. **Αποτελούν πιθανούς φαρμακευτικούς στόχους και για την αντιμετώπιση του COVID-19.** Το Zafirlucast συνδυάζει αντιική δράση και αναστολή της «καταιγίδας κυτοκινών»



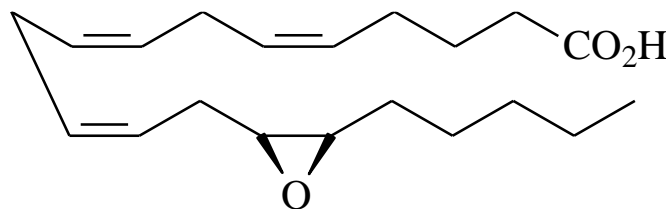
Μια τελευταία ματιά στην ασπιρίνη

Η ακετυλίωση της COX-2 διατηρεί την καταλυτική ενεργότητα του ενζύμου αλλά η αλλαγή της στερεοδιάταξης του ενεργού της κέντρου έχει σαν αποτέλεσμα την σύνθεση του **15R-HETE** (και όχι του *S*-εναντιομερούς). Στη συνέχεια αυτό θα μετατραπεί, με τη δράση της 5-LOX σε 15*R*-επιλιποξίνες. Τα 15(*R*)-εικοσανοειδή (που παράγονται και φυσιολογικά μέσω της εποξειδικής οδού από ένζυμα του κυτοχρώματος) διαπιστώθηκε ότι ασκούν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση. Διερευνάται η σχέση αυτών των μεταβολικών προϊόντων με τη ωφέλιμη δράση της ασπιρίνης έναντι φλεγμονής του νευρικού συστήματος (νευροεκφύλιση) και πιθανά έναντι του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Εποξειδική οδός

Από εποξυγονάσεις του συμπλέγματος P450 παράγονται εποξυεικοσατριενοϊκά οξέα (EETs) και υδροξυεικοσατριενοϊκά οξέα (HETEs)

Συμμετέχουν στη ρύθμιση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, στη φλεγμονή, στην έκκριση πεπτιδικών ορμονών και σε σηματοδοτικά μονοπάτια του καρδιαγγειακού συστήματος και των νεφρών



14,15-EET