



ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΔΕΛΤΙΟ 23 – ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2017

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ATHENS EUROMEDLAB 2017

- ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΤΟΥ EUROMEDLAB ATHENS 2017 ΓΙΑ ΤΟ ΔΙΑΒΗΤΗ.
- ΔΟΥΡΥΦΟΡΙΚΗ ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ ΤΟΥ EUROMEDLAB ATHENS 2017 ΓΙΑ ΤΑ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ.

2. ΑΣΠΙΡΙΝΗ: Η ΓΗΡΑΙΑ ΚΥΡΙΑ ΓΙΝΕΤΑΙ 120 ΧΡΟΝΩΝ



«Είναι απίστευτο τι μπορεί να κάνει μια αχτίδα ήλιου στην ψυχή σου» γράφει ο Φιόντορ Μιχάηλοβιτς Ντοστογιέφσκι. Στο ελληνικό καλοκαίρι «η έκρηξη των χρωμάτων, ο ρυθμός των κυμάτων, ο παλμός των βουνών, πανηγύρια αστέρια και φεγγαρογιορτάδες»* δίνουν δύναμη στην ψυχή και αντοχή στην καρδιά για να αντιμετωπίσουμε τις προσωπικές και επαγγελματικές καταιγίδες, που συχνά-πυκνά μας χτυπούν την πόρτα.

Τώρα που ψύχρανε ο καιρός και ξεκίνησαν οι φθινοπωρινές μπόρες, μπορούμε, ακούγοντας το τραγούδι της βροχής, να θυμηθούμε τα δορυφορικά συμπόσια του EuroMedLab Athens 2017 για το Διαβήτη και τα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών. Μπορούμε ακόμη να συνεχίσουμε τα ταξίδια μας στον κόσμο της γνώσης, που έρχεται από τα βάθη των αιώνων: Η ασπιρίνη αγέραστη και συναρπαστικά γοητευτική συνεχίζει να μας εκπλήσσει.

Καλό φθινόπωρο σε όλους,

*Ανδριανή Γρηγοράτου,
Διγινάτα Κεφαλονιάς.*

*Ιωάννα Καρυστιάνη, «Σουέλ», μυθιστόρημα 2006, Εκδ. Καστανιώτη.

Προκήρυξη αρχαιρεσιών:

Στην εκλογοαπολογιστική Γενική Συνέλευση των μελών της ΕΕΚΧ-ΚΒ που έγινε στις 8 Σεπτεμβρίου 2017 προκηρύχθηκαν **εκλογές** για την ανάδειξη των οργάνων διοίκησης της Εταιρίας για την **Παρασκευή 29 Σεπτεμβρίου 2017, από τις 12:00 το πρωί έως τις 6:00 το απόγευμα** στα γραφεία της Ελληνικής Εταιρίας Κλινικής Χημείας- Κλινικής Βιοχημείας.

Δικαίωμα συμμετοχής στην ψηφοφορία έχουν τα Τακτικά Μέλη της Εταιρίας που είναι ταμειακώς τακτοποιημένα και για το 2017. Η οικονομική τακτοποίηση μπορεί να γίνει και την ημέρα της ψηφοφορίας. Για το ύψος των οφειλών σας έχετε ενημερωθεί σε προηγούμενη αλληλογραφία αλλά μπορείτε να επικοινωνήσετε και με τη γραμματεία της ΕΕΚΧ-ΚΒ, στο τηλέφωνο 210 3645 751.

Τα μέλη μπορούν να ψηφίσουν με την επίδειξη της αστυνομικής τους ταυτότητας ή οποιουδήποτε άλλου αποδεικτικού στοιχείου. Οι συνάδελφοι μπορούν να ψηφίσουν και ταχυδρομικώς σύμφωνα με τις οδηγίες που αναφέρονται στο συνημμένο έντυπο.

Τακτικά μέλη της Εφορευτικής Επιτροπής εξελέγησαν οι συνάδελφοι:

Ανδριανή Γρηγοράτου

Κατερίνα Παπαγεωργίου

Παναγιώτα Διακουμή Σπυροπούλου

Αναπληρωματικό μέλος ο συνάδελφος: Θεόφιλος Αθανασιάδης

Για το ΔΣ κατέθεσαν υποψηφιότητα οι συνάδελφοι:

Για το Διοικητικό Συμβούλιο	
Γρίσπου Ειρήνη	Π.Γ.Ν. « ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
Ευαγγελόπουλος Άγγελος	IN VITRO ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ "Roche"
Κρούπης Χρήστος	«ΑΤΤΙΚΟ» ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
Κώνστα Ευγενία	ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ
Λεϊμονή Ειρήνη	EUROMEDICA A.E.
Μακρής Κωσταντίνος	Γ.Ν. ΑΤΤΙΚΗΣ Κ.Α.Τ
Μπότουλα Ευθυμία	Π.Γ.Ν. « ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ»
Χαλιάσος Αλέξανδρος	Ε.Σ.Ε.Α.Π.
Για την Εξελεγκτική Επιτροπή	
Παναγιωτάκης Όθων	
Ρίζος Δημήτρης	
Ψαρρά Αικατερίνη	

Καλούνται οι συνάδελφοι να πάρουν μέρος μαζικά στις εκλογές της 29 Σεπτεμβρίου 2017.

Euromedlab 2017:

Δορυφορική Συνάντηση του EuroMedLab Athens 2017 για το Διαβήτη.

Υπό το βλέμμα του Ποσειδώνα (Under Poseidon's eye).

15 - 16 ΙΟΥΝΙΟΥ 2017

(EPLO, Ευρωπαϊκός Οργανισμός Δημοσίου Δικαίου, ΣΟΥΝΙΟ).

Η πρώτη ημέρα της Δορυφορικής συνάντησης για το Διαβήτη ξεκίνησε με το καλωσόρισμα της Ελένης Μπαϊρακτάρη (GR) και του Cas Weykamp (NL).

1^η Συνεδρία: Εισαγωγή στο Σακχαρώδη Διαβήτη

Προεδρείο: Ελένη Μπαϊρακτάρη (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων) (GR),
Cas Weykamp (Queen Beatrix Hospital, Winterswijk) (NL).

Ομιλητής: David Leslie (University of London) (UK), Επισκόπηση του Σακχαρώδους Διαβήτη.

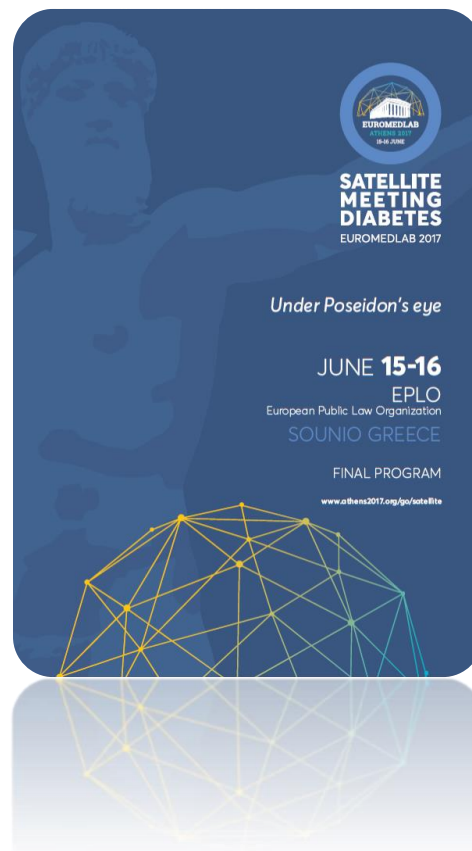
2^η Συνεδρία: Μέτρηση Γλυκόζης

Προεδρείο: Ιωάννης Ιωαννίδης (Γ Ν Νέας Ιωνίας «Κωνσταντοπούλειο») (GR).

1. **Ομιλητής:** Alberto Maran (University of Padova) (IT), Σύστημα συνεχούς παρακολούθησης της γλυκόζης (CGMs, Continuous Glucose Monitors).

2. **Ομιλητής:** Rosy Tirimacco (Country Health South Australia · iCCnet) (AU), Μετρητές γλυκόζης: Κριτήρια αξιολόγησης και ποιοτικά χαρακτηριστικά.

3. **Ομιλητής:** Roy Derks (NL), Αυτο-παρακολούθηση και αυτορύθμιση του Σακχαρώδους Διαβήτη. Πως ένας νεαρός Μηχανολόγος Μηχανικός με Διαβήτη τύπου 1 από το 2002 και αγάπη για τον αθλητισμό, ιδιαίτερα το βόλεϊ και την ορεινή ποδηλασία, κατάφερε παρακολουθώντας τις τιμές του σακχάρου του και ρυθμίζοντας μόνος την αντλία ινσουλίνης του, να πάει με οκταμελή αποστολή στην Τανζανία και να ανέβει (2008) στο υψηλότερο βουνό της Αφρικής, το Κιλιμάντζαρο με ύψος 5.895 μ.



Η πρώτη ημέρα ολοκληρώθηκε με ξενάγηση στο Ναό του Ποσειδώνα αργά το απόγευμα. Λίγο αργότερα όλοι οι συμμετέχοντες είχαν την ευκαιρία να δουν τον ήλιο να κρύβεται πίσω από τις κολώνες του αρχαίου ναού και να χάνεται στα νερά του Αγαίου (Το μαγευτικό ηλιοβασίλεμα της 15 Ιουνίου 2017 στις 20:47 μμ).

Την επόμενη ημέρα 16/7 το πρωί ξεκίνησε η

3^η Συνεδρία: Γλυκίωμενη Αιμοσφαιρίνη (HbA1c, Αιμοσφαιρίνη A1c)

Προεδρείο: Garry John (University of East England) **(UK)**.

1. **Ομιλητής: Garry John (UK)**, Τι σημαίνει η γλυκίωμενη αιμοσφαιρίνη (HbA1c) για τον ασθενή, το γιατρό και το εργαστήριο.
2. **Ομιλητής: Emma English** (University of Nottingham) **(UK)**, Τα κριτήρια επιλογής και τα χαρακτηριστικά ποιότητας των αναλυτών στα επείγοντα (POCT, Point-of-care testing).
3. **Ομιλητής: David Sacks** (Department of Laboratory Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland) **(USA)**, Η αξιολόγηση της γλυκίωμενης αιμοσφαιρίνης για τη διάγνωση του Σακχαρώδους Διαβήτη.
4. **Ομιλητής: Andrea Mosca** (Università degli Studi di Milano) **(IT)**, Σημεία αντιπαραθέσεων στην αξιολόγηση της HbA1c: προ- και μετα-αναλυτικοί παράγοντες.
5. **Αντιπαραθέση:** Ο Σακχαρώδης Διαβήτης τύπου 2 και η σημασία της τιμής - στόχου της γλυκίωμενης αιμοσφαιρίνης. Οι διαβητικοί ασθενείς πρέπει να αυτορυθμίζονται; (SMBG, Self-monitoring of blood glucose). **Ομιλητές:** Ο **Νικόλαος Παπάνας** (Δημοκρίτειο Πανεπιστήμιο Θράκης) **(GR)** συμφωνεί και ο **Βασίλης Τσιμιχοδήμος** (Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων) **(GR)** διαφωνεί.
6. **Ομιλητής: Ajin Erasmus** (Tygerberg Hospital Bellville, Cape Town, South Africa) **(ZA)**, Το χάσμα γλυκίωσης [η διαφορά μεταξύ της μετρούμενης γλυκίωμενης αιμοσφαιρίνης (HbA1c) και φρουκτοζαμίνης (FA) στην εκτίμηση της εκτιμώμενης μέσης τιμής γλυκόζης των ασθενών].

Μετά το μεσημεριανό διάλειμμα ακολούθησε η

4^η Συνεδρία: Νέες απόψεις και μελλοντικές εξελίξεις για το Σακχαρώδη Διαβήτη

Προεδρείο: Αθηνά Μητράκου (Πανεπιστήμιο Αθηνών) **(GR)**.

1. **Ομιλητής: Cas Weykamp (NL)**, EurA1c: Αποτελέσματα του Εξωτερικού ελέγχου ποιότητας (EQA, External quality assessment) στις Ευρωπαϊκές χώρες.
2. **Ομιλητής: Philippe Gillery** (Université de Reims) **(FR)**, Τα τελικά προϊόντα προχωρημένης γλυκίωσης (AGEs, Advanced glycation end products) ως βιοδείκτες και παθογόνοι παράγοντες.
3. **Ομιλητής: Luigi Gnudi** (King's College London) **(UK)**, Διαβητική νεφροπάθεια.

4. **Ομιλητής: David Sacks (USA)**, Διαβήτης κύησης.

5. **Ομιλητής: Αθηνά Μητράκου (GR)**, Συνήθη ερωτήματα, μύθοι και αλήθειες σχετικά με το Σακχαρώδη Διαβήτη.

Με τα τελευταία σχόλια της Ελένης Μπαϊρακτάρη (GR) και του Cas Weykamp (NL), ολοκληρώθηκε η διήμερη Δορυφορική Συνάντηση του EuroMedLab Athens 2017 για το Διαβήτη. Για τη Δορυφορική συνάντηση συνεργάστηκαν η Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, η Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Χημείας – Κλινικής Βιοχημείας και η Εκπαιδευτική Επιτροπή της IFCC για τη χρήση βιολογικών δεικτών στο Διαβήτη.

Place me on Sunium's marble steep-

Where nothing, save the waves and I,

May hear our mutual murmurs sweep:

There, swan-like, let me sing and die.

The Isles of Greece.

George Gordon Byron, Lord Byron. 1788–1824.

Δορυφορική Συνάντηση του EuroMedLab Athens 2017 για τα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών.

www.athens2017.org/go/satellite

10 ΙΟΥΝΙΟΥ 2017

(Σαρόγλειο Μέγαρο, Λέσχη Αξιωματικών Ενόπλων Δυνάμεων
Αθηνών)

Η Δορυφορική συνάντηση για τα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών ξεκίνησε με το καλωσόρισμα του Προέδρου της Οργανωτικής Επιτροπής **Καθ. Γιώργου Π. Λυρίτη** (καθηγητής Ορθοπαιδικής, Δ/ντης του εργαστηρίου Έρευνας των παθήσεων του μυοσκελετικού συστήματος, ΕΚΠΑ, πρόεδρος του Ελληνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης) **(GR)** και του **καθ. Howard Morris**, (University of South Australia, Adelaide), **(AU)**, Προέδρου της Επιστημονικής Επιτροπής.

Η συνάντηση έφερε σε επαφή κορυφαίους κλινικούς ιατρούς, που ασχολούνται με τα μεταβολικά νοσήματα των οστών, με ειδικούς επιστήμονες, που κάνουν τις αναλύσεις στα κλινικά εργαστήρια για την εκτίμηση της κατάστασης των ασθενών και τη χορήγηση της κατάλληλης αγωγής.



1^η Συνεδρία: Οι δείκτες οστικού μεταβολισμού στην οστεοπόρωση

Προεδρείο: Γιώργος Λυρίτης (GR).

1. **Ομιλητής:** **καθ. Samuel Vasikaran**, (Royal Perth Hospital), **(AU)**, Η κλινική χρησιμότητα των αναλύσεων των δεικτών του οστικού κύκλου.
2. **Ομιλητής:** **καθ. Niklas Rye Jørgensen**, (Research Centre for Aging and Osteoporosis, Copenhagen University Hospital), **(DK)**, Οι αναλύσεις των οστικών δεικτών.
3. **Ομιλητής:** **Marie-Hélène Lafage-Proust**, (University Hospital Saint-Etienne, Lyon) **(FR)**, Οι κλινικές απαιτήσεις για νέους βιοδείκτες οστικού μεταβολισμού.

Διάλεξη (PLENARY LECTURE): Νέες θεραπείες για την οστεοπόρωση

Προεδρείο: Συμεών Τουρνής (Εργαστήριο Έρευνας του μυοσκελετικού συστήματος, ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο ΚΑΤ), (GR).

Ομιλητής: καθ. Σωκράτης Παπαπούλος (Center for Bone Quality, Leiden University Medical Center), (GR, NL).

2^η Συνεδρία: Η κλινική επίδραση της τυποποίησης των αναλύσεων των οστικών δεικτών στα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών

Προεδρείο: καθ. Niklas Rye Jørgensen, (DK).

- 1. Ομιλητής:** καθ. Etienne Cavalier, (University of Liège), (BE), Πρακτικά θέματα στην ανάλυση της παραθορμόνης.
- 2. Ομιλητής:** καθ. Markus Herrmann, (Laboratorio Centrale di Patologia Clinica, Bozen), (IT), Τα νεώτερα δεδομένα για τη βιταμίνη D - ένα μεταβαλλόμενο τοπίο.
- 3. Ομιλητής:** καθ. Martin Lotz, (Head of Arthritis Research. The Scripps Research Institute), (CA), Νεοεμφανιζόμενοι βιοχημικοί δείκτες για την οστεοαρθρίτιδα.

3^η Συνεδρία: Σπάνια Μεταβολικά Νοσήματα των οστών

Προεδρείο: καθ. καθ. Samuel Vasikaran, (AU).

- 1. Ομιλητής:** Συμεών Τουρνής, (GR), Υποφωσφατασία.
- 2. Ομιλητής:** Ευάγγελος Τέρπος, (Αναπληρωτής Καθηγητής Αιματολογίας, ΕΚΠΑ), (GR), Οι οστικοί δείκτες στη μεσογειακή αναιμία.
- 3. Ομιλητής:** καθ. Jean-Jacques Body, (University Hospital Brugmann, Dept. of Medicine, Head Université Libre de Bruxelles), (BE), Αναστολείς της οστικής απορρόφησης: από τη θεραπεία της υπερασβεστιαμίας του καρκίνου, στην πρόληψη της μετάστασης.

4^η Συνεδρία: Χρόνια Νεφρική Νόσος

Προεδρείο: καθ. Jean-Jacques Body, (BE).

- 1. Ομιλητής:** καθ. Jean-Paul Cristol, (University of Montpellier), (FR), Χρόνια Νεφρική Νόσος – Διαταραχές στις εργαστηριακές αναλύσεις για τα μεταλλικά ιόντα και τα οστά.

2. **Ομιλητής: Pierre Delanaye**, (University of Liège), **(BE)**, Δείκτες οστών και αγγειακή ασβεστοποίηση στη Χρόνια Νεφρική Νόσο.

Διάλεξη (PLENARY LECTURE): Η κλινική επίδραση της τυποποίησης των μετρήσεων της 25-υδροξυβιταμίνης D

Προεδρείο: καθ. Jean-Jacques Body, **(BE)**.

Ομιλητής: καθ. Howard Morris, **(AU)**.

Με τα τελευταία σχόλια του καθ. Howard Morris, ολοκληρώθηκε η Δορυφορική Συνάντηση του EuroMedLab Athens 2017 για τα Μεταβολικά Νοσήματα των Οστών. Η Δορυφορική συνάντηση οργανώθηκε από την IFCC (International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine) σε συνεργασία με την Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Χημείας – Κλινικής Βιοχημείας και το Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (International Osteoporosis Foundation), υπό την αιγίδα της EFLM (European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine), της Belgian Bone Club, της Ελληνικής Εταιρείας Μελέτης Μεταβολισμού των Οστών και της Royal Belgian Society of Laboratory Medicine.

Π Ρ Ο Γ Ρ Α Μ Μ Α

ΔΗΜΟΣΙΑΣ ΠΑΝΗΓΥΡΙΚΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ
της Σχολής Επιστημών Υγείας

ΕΝΑΡΞΗ - ΠΡΟΣΦΩΝΗΣΗ
από τον Κοσμήτορα της Σχολής Επιστημών Υγείας
Καθηγητή Γεώργιο Καραγιουλάκη

ΠΡΟΣΦΩΝΗΣΗ
από τον Πρύτανη του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης
Καθηγητή Περικλή Α. Μήτκα

ΠΡΟΣΦΩΝΗΣΗ
από τον Πρόεδρο του Τμήματος Ιατρικής
Καθηγητή Αλέξανδρο – Αναστάσιο Γαρυφάλλο

ΕΠΑΙΝΟΣ ΤΟΥ ΤΙΜΩΜΕΝΟΥ
ΚΑΘΗΓΗΤΟΥ Ε. ΔΙΑΜΑΝΤΗ
από τον Διευθυντή του
Εργαστηρίου Βιοχημείας του ΑΠΘ
Καθηγητή Γεώργιο Κολιάκο

ΤΕΛΕΤΗ ΑΝΑΓΟΡΕΥΣΗΣ

ΑΝΤΙΦΩΝΗΣΗ ΚΑΙ ΟΜΙΛΙΑ
από τον τιμώμενο Καθηγητή Ελευθέριο Φ. Διαμαντή
με θέμα: «Ένα 35χρονο ταξίδι στην επιστήμη και την
ιατρική»

ΛΗΞΗ ΤΕΛΕΤΗΣ



ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Π Ρ Ο Γ Ρ Α Μ Μ Α
ΤΕΛΕΤΗΣ ΑΝΑΓΟΡΕΥΣΗΣ

Του Καθηγητού Κλινικής Ιατρικής
και Επικεφαλής του Τομέα Κλινικής Χημείας
στο Πανεπιστήμιο του Τορόντο, Καναδά

ΕΛΕΥΘΕΡΙΟΥ Φ. ΔΙΑΜΑΝΤΗ

ΣΕ ΕΠΙΤΙΜΟ ΔΙΔΑΚΤΟΡΑ

ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
της Σχολής Επιστημών Υγείας
του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης

11 ΜΑΪΟΥ 2017
ημέρα ΠΕΜΠΤΗ
ΩΡΑ 19:00

ΑΙΘΟΥΣΑ ΤΕΛΕΤΩΝ
ΠΑΛΙΑΣ ΦΙΛΟΣΟΦΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ Α.Π.Θ.

Βραβεία και διακρίσεις (ενδεικτικά)

- 1985 American Association for Clinical Chemistry Award for Outstanding Scientific Achievements by a Young Investigator
- 1995 Annual Research Excellence Award of the Canadian Society of Clinical Chemists
- 1999 American Association for Clinical Chemistry Award for Outstanding Contributions to Clinical Chemistry in a Selected Area of Research
- 2003 Annual Education Excellence Award of the Canadian Society of Clinical Chemists
- 2005 Elected "Corresponding Member" of the Academy of Athens
- 2007 Frey-Werle Commemorative Gold Medal from the Frey-Werle Foundation
- 2007 The Morton K. Schwartz Award for Significant Contributions in Cancer Research Diagnostics from the American Association for Clinical Chemistry (AACC)
- 2008 Elected "Member" of the Royal Society of Canada
- 2009 The International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC)/Abbott Award for Significant Contributions to Molecular Diagnostics
- 2010 Excellence in Biomedical Research Nemitsas Prize in Medical Sciences, Takis and Louki Nemitsas Foundation
- 2011 Elected Fellow of the American Association for the Advancement of Science
- 2012 Elected Fellow of the Canadian Academy of Health Sciences
- 2014 Canadian Society of Clinical Chemists Award for Outstanding Contributions to Clinical Chemistry
- 2014 The JJ Berry Smith Award for Excellence in Doctoral Supervision, University of Toronto, Canada
- 2017 American Association for Clinical Chemistry Award for Outstanding Contributions in Education



Ελευθέριος Φ. Διαμαντής



Ο Δρ. Διαμαντής είναι διεθνώς αναγνωρισμένος στο χώρο των βιολογικών/ιατρικών επιστημών, ειδικότερα δε στο αντικείμενο της "διαγνωστικής του καρκίνου", με εξαιρετικό αριθμό και ποιότητα δημοσιεύσεων πάνω στους καρκινικούς δείκτες, όπως επίσης και στη Γενομική (Genomics) και Προτεομική (Proteomics) και κλινική μελέτη του καρκίνου.

Ο Δρ. Ελευθέριος Διαμαντής γεννήθηκε στη Λεμεσό της Κύπρου το 1952 και μετανάστευσε στον Καναδά το 1986, αφότου ολοκλήρωσε τις προπτυχιακές (BSc.) και μεταπτυχιακές (PhD.) του σπουδές και πήρε πτυχίο Ιατρικής (MD) στο Πανεπιστήμιο Αθηνών. Έκτοτε, είναι επιβλέπων και διευθύνων στο ερευνητικό εργαστήριό του, που είναι αφοσιωμένο στην ανεύρεση και μελέτη καρκινικών δεικτών με διαγνωστική ή/και προγνωστική αξία.

Κατέχει το τίτλο του Biochemist-in-Chief στο University Health Network και στο Mount Sinai Hospital, δύο από τα μεγαλύτερα νοσοκομεία στον Καναδά. Είναι επίσης Division Head στο Τμήμα Εργαστηριακής Ιατρικής και Παθοβιολογίας του Πανεπιστημίου του Τορόντο, στον Καναδά και κατέχει την έδρα για προστατικούς καρκινικούς δείκτες στο Ερευνητικό Ινστιτούτο Lunenfeld-Tanenbaum του Mount Sinai Hospital.

Ο Δρ. Διαμαντής πρωτοστάτησε στη δημιουργία πολύ ευαίσθητων ανοσομεθόδων (ELISA) για το ειδικό αντιγόνο του προστάτη (PSA). Αυτές οι μέθοδοι, χρησιμοποιούνται σήμερα για την παρακολούθηση εκατομμυρίων πασχόντων ανά τον κόσμο. Επίσης, πρωτοστάτησε στην ανακάλυψη του PSA για τη διάγνωση και πρόγνωση του καρκίνου του στήθους στις γυναίκες. Η βασικότερη προσφορά του Δρ. Διαμαντή στο χώρο της Γενομικής (Genomics), αποτελεί η κλωνοποίηση και ο χαρακτηρισμός 23 συνολικά γονιδίων, τα τελευταία 23 χρόνια.

Η ερευνητική του ομάδα, κλωνοποίησε πολλά νέα γονίδια της οικογένειας των καλλικρεϊνών, χαρακτήρισε τη χρωμοσωμική περιοχή που εντοπίζονται, ανέπτυξε ανοσομεθόδους για τη μέτρησή τους σε βιολογικά δείγματα και απέδειξε ότι μερικές από αυτές, αποτελούν διαγνωστικούς και προγνωστικούς δείκτες για τον καρκίνο του μαστού, των ωοθηκών, του προστάτη, κ.ο.κ. Για τούτη την προσφορά του, ο Δρ. Διαμαντής βραβεύτηκε με το χρυσό μετάλλιο του Frey-Werle Foundation (Germany) και διακρίθηκε με πληθώρα άλλων βραβείων. Η προσφορά στο χώρο των καλλικρεϊνών περιγράφεται σε 23ο δημοσιεύσεις σε έγκυρα διεθνή περιοδικά, 16 πατέντες, 20 πατέντες που εκκρεμούν, καθώς και προϊόντα που διατίθενται από εταιρίες που εμπορεύονται διαγνωστικές μεθόδους. Οι εργασίες του Δρ. Διαμαντή στις καλλικρεϊνες, οδήγησε στη δημιουργία της Διεθνούς Επιστημονικής Εταιρίας των καλλικρεϊνών, η οποία οργανώνει συνέδριο κάθε 2 χρόνια (το έβδομο συνέδριο θα διεξαχθεί τον Σεπτέμβριο στο Παρίσι).

Πρόσφατα, τα ερευνητικά ενδιαφέροντα του Δρ. Διαμαντή έχουν επεκταθεί στο χώρο της Προτεομικής (Proteomics) και φασματομετρίας μάζας (Mass spectrometry). Οι νέες πρωτοποριακές προσεγγίσεις του, χαρακτηρίζονται στο σύνολό τους σαν «συστηματική βιολογία». Πρόσφατα, η ερευνητική ομάδα του Δρ. Διαμαντή ανακάλυψε έναν νέο βιοδείκτη, που μπορεί να διαχωρίσει ασθένειες ανδρών που πάσχουν από υπογεννητικότητα. Αυτός ο δείκτης μπορεί να υποκαταστήσει τη βιοψία των όρχεων, μια επώδυνη επέμβαση. Αυτή η ανακάλυψη που έχει κατοχυρωθεί με πατέντα, έχει ήδη αγοραστεί από το μεγαλύτερο ιδιωτικό εργαστήριο της Αμερικής (Labcorp) και θα εφαρμοστεί σε αρρώστους σε έναν περίπου χρόνο. Οι εργασίες του Δρ. Διαμαντή στο χώρο των δερματικών παθήσεων, οδήγησαν στη δημιουργία μίας εταιρίας που ασχολείται με την εξεύρεση θεραπείας της ψωρίασης και της ατοπικής δερματίτιδας.

Η συμβολή του Δρ. Διαμαντή στην ιατρική επιστήμη, μπορεί να επιβεβαιωθεί με τα παρακάτω: (1) τις πολυάριθμες διακρίσεις του από ποικίλους διεθνείς οργανισμούς, (2) την ιδιότητα που κατέχει ως μέλος των εθνικών επιστημονικών ακαδημιών της Ελλάδος και του Καναδά, (3) την ηγετική του προσφορά στην έκδοση θεματικών τευχών που σχετίζονται με καρκινικούς δείκτες σε περιοδικά με υψηλό κύρος, (4) τη συμμετοχή του ως

εκδοτικό μέλος σε πάνω από 30 έγκυρα επιστημονικά περιοδικά και (5) την εκτενή και διαρκή χρηματοδότηση από εθνικούς και διεθνείς Οργανισμούς (η οποία στο σύνολο ξεπερνάει τα 25 εκ. δολάρια).

Ο Δρ. Διαμαντής συγκεντρώνει στο επιστημονικό του βιογραφικό, έναν εξαιρετικά μεγάλο όγκο βιβλιογραφικών αναφορών (περισσότερες από 43.000 βιβλιογραφικές αναφορές, σε παραπάνω από 700 επιστημονικές δημοσιεύσεις), κατοχυρώνοντας μία από τις υψηλότερες θέσεις, σε διεθνές επίπεδο. Ο δείκτης H-index, που δείχνει την ποιότητα και την ποσότητα της δουλειάς του, είναι 111, ένα σχετικά πολύ υψηλό νούμερο. Τέλος, πολύ σημαντική είναι και η συμβολή του στην εκπαίδευση και επίβλεψη υποψηφίων μεταπτυχιακών και διδακτορικών φοιτητών, καθώς και μετα-διδακτορικών συνεργατών.

Πιο συγκεκριμένα, ο Δρ. Διαμαντής έχει επιβλέψει περισσότερες από 25 διατριβές Masters και περισσότερες από 33 διατριβές διδακτορικών σπουδών. Εκπαίδευσε επίσης, πάνω από 30 μεταδιδακτορικούς φοιτητές και πάνω από 120 καλοκαιρινούς φοιτητές. Πολλοί από αυτούς είναι Έλληνες από την Μητρόπολη, ή πρώτης γενιάς μετανάστες. Πολλοί από τους συνεργάτες του Δρ. Διαμαντή, κατέχουν ηγετικές θέσεις σε Πανεπιστήμια της Ελλάδος και του εξωτερικού, σε εταιρίες, ή κάνουν καριέρα ως ιατροί. Εκτός από επιστημονικές εργασίες, ο Δρ. Διαμαντής έχει συγγράψει πολλά άρθρα για mentoring σε υψηλού κύρους περιοδικά όπως το Nature, Science και άλλα.

Πρόσφατα, ο Δρ. Διαμαντής εξελέγη μέλος της Αμερικανικής Εταιρίας για την προώθηση της επιστήμης (AAAS), του μεγαλύτερου επιστημονικού οργανισμού στον κόσμο και εκδοτών του περιοδικού Science. Εκτός επιστήμης, ο Δρ. Διαμαντής ασχολείται συστηματικά με τη μουσική, κυρίως Ελληνική και με διάφορα αθλήματα, κυρίως την αντισφαίριση. Στον ελεύθερό του χρόνο, ασχολείται επίσης με τα τρία εγγονάκια του.



Ο Ελευθέριος Διαμαντής, παλιός μας Καθηγητής, στην έδρα της Αναλυτικής Χημείας, στο Πανεπιστήμιο της Αθήνας και σήμερα Καθηγητής Κλινικής Ιατρικής και επικεφαλής του Τομέα Κλινικής Χημείας στο Πανεπιστήμιο του Τορόντο, αναγορεύτηκε στις 11 Μαΐου 2017 Επίτιμος Διδάκτωρ του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του ΑΠΘ.

Εκ μέρους της εταιρείας Ε.Ε.Κ.Χ.-Κ.Β. στην τελετή παρέστη η συνάδελφος Έφη Γιαννάκη.



http://www.med.auth.gr/sites/default/files/news-attachments/programma_gia_tin_teleti_anagoreysis_toy_k._diamantis.pdf

Ασπιρίνη: Η Γηραιά Κυρία γίνεται 120 χρόνων

Πέννυ Καρβούνη, Αγγελική Μελπίδου, Ανδριανή Γρηγοράτου.

ΙΙΒΕΑΑ, ΠΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός».

Είναι ένα από τα πιο γνωστά φάρμακα στον κόσμο και φέτος συμπληρώνει τα 120 χρόνια ζωής του. Ο λόγος για την ασπιρίνη ή ακετυλοσαλικυλικό οξύ, που βρίσκεται σχεδόν σε όλα τα οικιακά φαρμακεία. Η ασπιρίνη έχει μια πολύ μακρά και πολυτάραχη ιστορία με ορόσημο το έτος 1971, όταν ο John R. Vane ανακάλυψε το μηχανισμό δράσης και την επίδρασή της στις προσταγλανδίνες. Για αυτή του την ανακάλυψη ο Vane τιμήθηκε με το Νόμπελ Ιατρικής (1982) και άνοιξε το δρόμο για την περαιτέρω μελέτη της ασπιρίνης, που έφερε στο φως και άλλες χρήσεις της. Πρόσφατα η ασπιρίνη έκανε την έκπληξη, εμφανιζόμενη και πάλι στο προσκήνιο ως ένα φάρμακο με αντικαρκινικές ιδιότητες, αλλά και δυνατότητα να χρησιμοποιηθεί για την αντιμετώπιση της πιο κοινής μορφής άνοιας, της νόσου Alzheimer. Η ασπιρίνη ανήκει σε μια ομάδα θεραπευτικών ουσιών, που ονομάζονται μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Non-steroidal anti-inflammatory drugs-NSAID). Η παγκόσμια ετήσια κατανάλωση ασπιρίνης φτάνει περίπου τους 40.000 τόνους, που αντιστοιχούν περίπου σε 120 δισεκατομμύρια ταμπλέτες των 300 mg. Στις ΗΠΑ μόνο, εκτιμάται ότι η ετήσια κατανάλωση φτάνει τους 16.000 τόνους. Το φάρμακο αυτό χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση μιας μεγάλης ποικιλίας προβλημάτων υγείας: Ως γενικό αναλγητικό και αντιπυρετικό, ως αντιαιμοπεταλιακό και συνεπώς προληπτικό παροδικών εγκεφαλικών ισχαιμιών, θρομβωτικών εγκεφαλικών και εμφραγμάτων του μυοκαρδίου, ως αντιφλεγμονώδες, κυρίως κατά του ρευματικού πυρετού και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Ας πάρουμε λοιπόν την ενδιαφέρουσα ιστορία της ασπιρίνης από την αρχή.



Salix Alba "Tristis": Λευκή "θλιμμένη" ιτιά, γνωστότερη ως κλαίουσα. Alba σημαίνει «λευκή» και αναφέρεται στο χρώμα στην κάτω πλευρά των φύλλων.

Θα μπορούσαμε να πούμε ότι αυτός που ανακάλυψε την ασπιρίνη ήταν ιδιοφυΐα, αλλά η αλήθεια είναι, πως οι άνθρωποι χρησιμοποιούσαν το χημικό της ισοδύναμο εδώ και χιλιετίες. Η πρώτη καταγεγραμμένη χρήση σαλικυλικών χρονολογείται από περίπου 4.000 χρόνια στους Σουμέριους, οι οποίοι κατέγραψαν τις αναλγητικές ιδιότητες της ιτιάς σε πλακίδια αργίλου. Οι αρχαίοι Αιγύπτιοι χρησιμοποιούσαν τον φλοιό της ιτιάς και της λεύκας σαν αναλγητικά, η πρώτη μάλιστα αναφορά βρέθηκε στον πάπυρο του Ebers, ένα από τα παλαιότερα ιατρικά κείμενα και χρονολογείται περί το 1550 π.Χ. Στην αρχαία Ελλάδα ο Ιπποκράτης (460-377 π.Χ.) χρησιμοποίησε τα φύλλα και τον φλοιό της ιτιάς για να καταπραΰνει τον πόνο του τοκετού και να καταπολεμήσει τον πυρετό. Ο Ρωμαίος Κέλσος (Aulus ή Aurelius Cornelius Celsus 28 π.Χ. - 50 μ.Χ.), εγκυκλοπαιδιστής του 1ου μ.Χ. αιώνα, την εποχή του Τιβέριου και του Νέρωνα, στο έργο του “*De Medicina*” περί το 30 μ.Χ. πρότεινε να χρησιμοποιείται το εκχύλισμα των φύλλων ιτιάς για να αντιμετωπιστούν τα τέσσερα σημεία της φλεγμονής: η ερυθρότητα, η υψηλή θερμοκρασία, ο πόνος και το οίδημα. Παλιότερα δεν μπορούσαν βέβαια να γνωρίζουν, ότι η δραστική ουσία που καταπολεμούσε τον πόνο, τον πυρετό και την φλεγμονή ήταν το σαλικυλικό οξύ. Οι φλοιοί δέντρων, όπως η λεύκα και η ιτιά ή ακόμη και φυτά όπως το γιασεμί, είναι πλούσια σε σαλικυλικά και μπορούσαν να βοηθήσουν την ιατρική των αρχαίων χρόνων. Ο Πεδάνιος Διοσκουρίδης (40-90 μ.Χ.) και ο Κλαύδιος Γαληνός (129-199 μ.Χ.) χρησιμοποιούσαν εκχυλίσματα των φύλλων και του φλοιού της λεύκας και της ιτιάς στους ασθενείς τους.



Salix Alba.

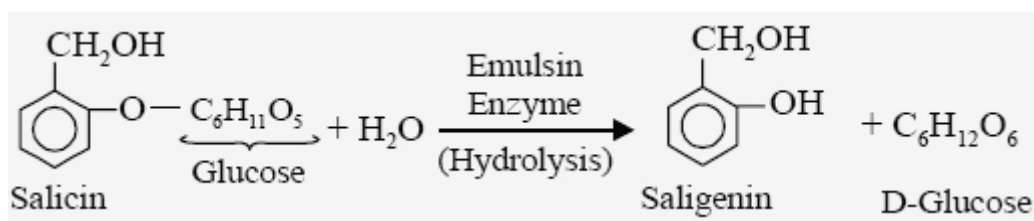
[Jacob Sturm,

*Naturgeschichte des
Pflanzenreichs Tafel XLIX, 1887.]*

Το σημείο καμπής για τα φάρμακα με σαλικυλικό οξύ, ήρθε το 1763, όταν διαβάστηκε στην Βασιλική Εταιρεία του Λονδίνου το γράμμα του κληρικού Edward Stone (1702–1768) από το Buckinghamshire. Στο γράμμα αυτό περιγραφόταν η ιδιότητα του φλοιού της ιτιάς, να θεραπεύει τον ελώδη πυρετό, ένα ασαφές σύνολο συμπτωμάτων που περιελάμβανε συνεχιζόμενο πυρετό, πόνο, κόπωση και αναφερόταν συνήθως ως ελονοσία. Το 1758, ο Stone εμπνευσμένος από το *Δόγμα των Υπογραφών* (αρχή των αληθιστών που υποστηρίζει, πως για να βρεις τη θεραπεία μιας ασθένειας, πρέπει να ψάξεις εκεί που εμφανίζεται), πήγε κοντά στα υφάλμυρα νερά που ενδημούσε περισσότερο η ασθένεια και δοκίμασε τον φλοιό μιας ιτιάς. Ο φλοιός ήταν πολύ πικρός και η γεύση του έμοιαζε με τη γεύση του φλοιού της κιγχόνης (*Κιγχόνη η ερυθρόχυμος, Cinchona succirubra*), δένδρου ιθαγενούς της Νότιας Αμερικής, που ήταν πηγή κίνησης και

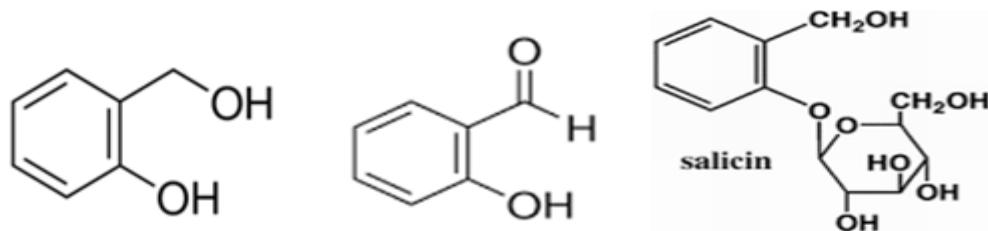
αποτελούσε μια αναγνωρισμένη –και δαπανηρή– θεραπεία για τον ελώδη πυρετό. Έτσι λοιπόν για τα επόμενα πέντε χρόνια διεξήγαγε μια κλινική δοκιμή σε περισσότερα από πενήντα άτομα, συμπεριλαμβανομένου του εαυτού του. Μάζευε φλοιό από κλαδεμένες ιτιές, τον ξέραινε για τρεις μήνες, τον θρυμάτιζε και τον κοσκίνιζε. Άρχισε να παίρνει μικρές δόσεις, αλλά όταν είδε πως η σκόνη είχε ευεργετική δράση, αύξησε την δόση. Στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς θεραπεύονταν από τον ελώδη πυρετό, αλλά όταν η σκόνη από το φλοιό της ιτιάς δεν ήταν αρκετή, την αναμίγνυε με κινίνη και τότε τα αποτελέσματα ήταν πολύ ικανοποιητικά.

Τον 19^ο αιώνα, με την ανάπτυξη της οργανικής χημείας, οι επιστήμονες άρχισαν να ασχολούνται με την απομόνωση των δραστικών ουσιών διάφορων φαρμάκων της εποχής. Ένα από αυτά ήταν και ο φλοιός της ιτιάς. Μετά από αρκετές προσπάθειες πολλών χημικών, το 1828 ο Johann Andreas Buchner (1783–1852), Γερμανός καθηγητής φαρμακολογίας στο Πανεπιστήμιο του Μονάχου, κατάφερε να απομονώσει το ενεργό συστατικό της ιτιάς, με τη μορφή κίτρινων βελονοειδών κρυστάλλων με πικρή γεύση. Την ένωση αυτή την ονόμασε σαλικίνη, από το λατινικό όνομα της ιτιάς (Salix). Στα χρόνια που ακολούθησαν, υπήρξαν κάποιες ανακαλύψεις-κλειδιά, οι οποίες προετοίμασαν το έδαφος για την ανακάλυψη της ασπιρίνης. Η μια από αυτές έγινε το 1838 από τον Ιταλό χημικό Raffaele Piria (1814 –1865) που εργαζόταν στη Σορβόνη, ο οποίος υδρόλυσε την σαλικίνη αρχικά προς αρωματική σαλικυλική αλδεΐδη, μετά σε σαλικυλική αλκοόλη (σαλιγενίνη), την οποία στη συνέχεια οξείδωσε, παρασκευάζοντας σαλικυλικό οξύ.



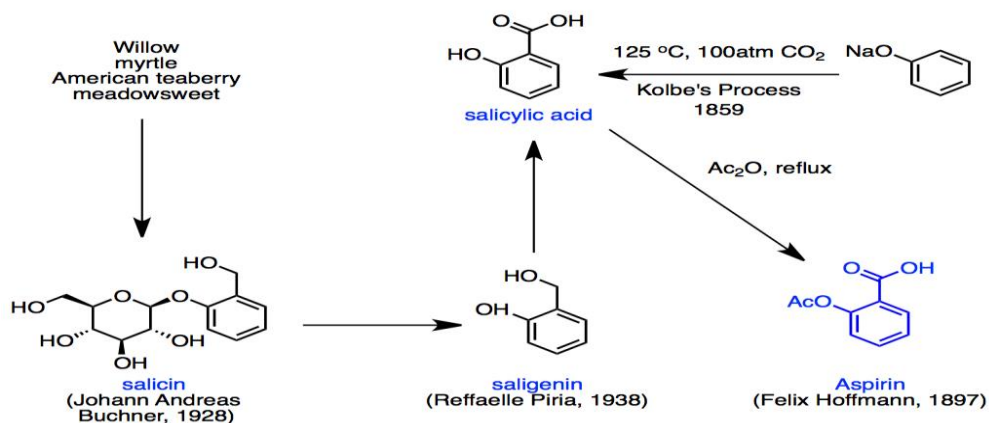
Η χημική δομή του σαλικυλικού οξέος ανακαλύφθηκε 15 χρόνια αργότερα, το 1853 από τον Αλσατό χημικό Charles Frédéric Gerhardt (1816 –1856), ο οποίος βρήκε, πως το μόριο περιέχει ένα φαινολικό δακτύλιο και μια καρβοξυλική ομάδα. Ο ίδιος ήταν και ο πρώτος χημικός, που παρασκεύασε ακετυλοσαλικυλικό οξύ από ακετυλοχλωρίδιο και σαλικυλικό νάτριο. Όμως η μέθοδος αυτή δεν θα μπορούσε να εφαρμοσθεί σε βιομηχανική κλίμακα. Το παραγόμενο προϊόν ονομάστηκε από τον Gerhardt σαλικυλικός-οξικός ανυδρίτης, που αρχικά παρασκευάστηκε σε μορφή διαλύματος και μετά απομονώθηκε σε στερεά μορφή. Έπειτα ο Gerhardt προσπάθησε να διαλύσει το στερεό ακετυλοσαλικυλικό οξύ σε αραιό διάλυμα ανθρακικού νατρίου, αλλά προέκυψε σαλικυλικό νάτριο και οξικό οξύ.

Παράλληλα με τον Gerhardt εργάζονταν και άλλες ερευνητικές ομάδες πάνω στη σύνθεση σαλικυλικού οξέος, χωρίς όμως αποτελέσματα ικανά να αξιοποιηθούν σε βιομηχανική κλίμακα. Αυτό όμως δεν εμπόδισε τα φάρμακα με βάση το σαλικυλικό οξύ, τη σαλικίνη και το σαλικυλικό νάτριο, να εξαπλωθούν και να χρησιμοποιούνται ευρέως ως αντιπυρετικά και αναλγητικά. Παρατηρήθηκε όμως, πως είχαν δυσάρεστες επιπτώσεις στο γαστρεντερικό και έτσι ξεκίνησε μια προσπάθεια των επιστημόνων να βρεθούν υποκατάστατά τους λιγότερο ερεθιστικά για τον οργανισμό.



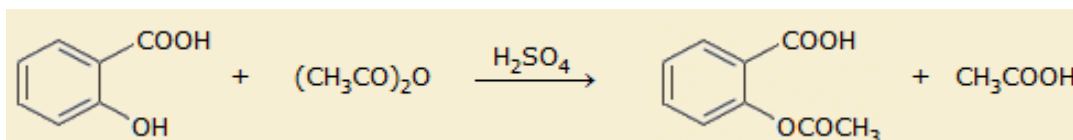
1. Σαλικυλική αλκοόλη (Σαλιγενίνη), 2. Σαλικυλική αλδεΐδη και 3. Σαλικίνη: Γλυκοζίτης της σαλικυλικής αλκοόλης με β-γλυκόζη.

Περίπου το 1880 η γερμανική χημική βιομηχανία, η οποία άνθιζε οικονομικά με την ανάπτυξη χρωστικών με βάση τη λιθανθρακόπισσα, άρχισε να μελετά την παραγωγή φαρμάκων από την ίδια πρώτη ύλη. Η τυχαία ανακάλυψη του αντιπυρετικού Antifebrine (N-φαινυλ-ακετανιλιδίο) από την εταιρεία χρωμάτων Kalle & Company, ενέπνευσε τον Γερμανό χημικό Carl Duisberg (1861 –1935), ο οποίος ήταν επικεφαλής του ερευνητικού τμήματος της Friedrich Bayer & Company, μιας μικρής χρωμάτοβιομηχανίας, να ασχοληθεί με την έρευνα για αντιπυρετικά φάρμακα. Το 1890 ο Duisberg απέκτησε τη συνολική διαχείριση της Bayer και αποφάσισε να επεκτείνει την έρευνα για νέα φάρμακα φτιάχνοντας μια ομάδα από πολύ ικανούς χημικούς. Η ομάδα αυτή αποτελείτο από τρεις βασικούς ερευνητές. Ο πρώην πανεπιστημιακός γερμανοεβραίος χημικός Arthur Eichengrün (1867 – 1949), γνωστός εκτός από τον ρόλο του στην ανακάλυψη της ασπιρίνης και για το φάρμακο Protargol, το οποίο χρησιμοποιείται από το 1897 και ήταν ένα κλασικό και πολύ επιτυχές φάρμακο κατά της γονόρροιας, την εποχή πριν την ανάπτυξη των αντιβιοτικών. Ενώ ο Eichengrün ήταν υπεύθυνος για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων, ο δεύτερος χημικός της ομάδας, ο Heinrich Dreser (1860 – 1924), ήταν υπεύθυνος για την δοκιμή των νέων φαρμάκων. Ο Dreser την περίοδο που εργαζόταν στη Bayer, ασχολήθηκε με την ασπιρίνη και την ηρωίνη και πλούτισε ιδίως από τη δεύτερη, αλλά θεωρείται πως είχε σημαντικό ρόλο και στην ανάπτυξη της κωδεΐνης. Ακόμη, ο Heinrich Dreser ήταν ο πρώτος χημικός, που εργαζόμενος σε βιομηχανία, χρησιμοποίησε ζώα σε κλινικές δοκιμές φαρμάκων. Ο τρίτος χημικός της ομάδας προστέθηκε λίγο αργότερα, το 1894, ονομαζόταν Felix Hoffmann (1868 – 1946). Ο Hoffmann ασχολήθηκε και πάλι με τη διακετυλομορφίνη – είχε πρωτοσυντεθεί το 1874 από τον Charles Romley Alder Wright (1844 – 1894), την οποία η Bayer πατεντάρισε με το γνωστό σε όλους όνομα, ηρωίνη.



Η σύνθεση της ασπιρίνης (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>)

Το 1897 ο Hoffmann ξεκίνησε την αναζήτηση για ένα λιγότερο ερεθιστικό υποκατάστατο του σαλικυλικού οξέος. Σύμφωνα με διάφορες πηγές, ο λόγος που ασχολήθηκε με το συγκεκριμένο φάρμακο ήταν, ότι ο πατέρας του, που είχε ρευματισμούς, χρησιμοποιούσε σαλικυλικό νάτριο και βασανιζόταν από τις παρενέργειες του φαρμάκου. Η ακετυλίωση δραστικών μορίων προς παραγωγή λιγότερο ερεθιστικών φαρμάκων, είχε φανεί αποδοτική και με άλλα φάρμακα της Bayer, όπως το παλιό αντιπυρετικό *Phenacetin* (ακετυλιωμένη μορφή της p-νιτροφαινόλης) που μεταβολίζεται προς ακεταμινοφαίνη και έχει πια αποσυρθεί και το αντιδιαρροϊκό *Tannig* (ακετυλιωμένη μορφή του δεψικού οξέος). Επομένως ο Hoffmann ακολούθησε την πεπατημένη και στόχευσε στην ακετυλίωση του σαλικυλικού οξέος. Μέχρι τότε είχαν γίνει αρκετές προσπάθειες από άλλους επιστήμονες να παρασκευασθεί ακετυλιωμένο παράγωγο του σαλικυλικού οξέος, χωρίς όμως να έχει βρεθεί μέθοδος παρασκευής υψηλής καθαρότητας ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ASA). Είναι πιθανό ο Hoffmann να ξεκίνησε επαναλαμβάνοντας τις ήδη δημοσιευμένες μεθόδους παρασκευής ASA, αλλά σύμφωνα με τις προσωπικές του σημειώσεις, στις 10 Οκτωβρίου 1897 κατάφερε να παρασκευάσει ακετυλοσαλικυλικό οξύ από σαλικυλικό οξύ και οξικό ανυδρίτη.



Από τη στιγμή της σύνθεσης και έπειτα, η ιστορία της ασπιρίνης περιπλέκεται, καθώς ο ρόλος του κάθε επιστήμονα στην πορεία είναι αμφιλεγόμενος. Ο Eichengrün έστειλε το ASA στη φαρμακολογική ομάδα του Dreser για δοκιμή και τα αρχικά αποτελέσματα ήταν πολύ ενθαρρυντικά. Ο Dreser όμως αρνήθηκε να περάσει στο στάδιο των κλινικών δοκιμών με την αιτιολογία, ότι το σαλικυλικό οξύ είναι καρδιοτοξικό, συνέπεια των υψηλών δόσεων που τότε χορηγούνταν για τη θεραπεία των ρευματισμών. Ο πραγματικός λόγος όμως, δεν είχε σχέση με τις επιπτώσεις του φαρμάκου στην υγεία. Την ίδια εποχή η ομάδα του Dreser ασχολήθηκε με τις δοκιμές για την άλλη ανακάλυψη του Hoffmann, που ήταν η διακέτυλομορφίνη και φαινόταν πιο επικερδής επένδυση για τον επικεφαλής της φαρμακολογικής ομάδας, ο οποίος λέγεται πως είχε υπογράψει να λαμβάνει μερίδιο των κερδών για κάθε φάρμακο, που περνούσε στην αγορά. Τότε ο Eichengrün απευθύνθηκε απευθείας στον Dr. Felix Goldmann, εκπρόσωπο της Bayer στο Βερολίνο και κανόνισε μυστικές δοκιμές με γιατρούς, οι οποίες είχαν πολύ καλά αποτελέσματα. Και πάλι όμως ο Dreser ήταν αμετάπειστος. Λίγο αργότερα, η διαμεσολάβηση του διευθυντή Carl Duisberg σε συνδυασμό με τις μειωμένες πωλήσεις ηρωίνης λόγω των επιπτώσεών της, οδήγησαν τον Dreser στον προγραμματισμό κλινικών δοκιμών, αν και θεωρούσε ότι οι επιτυχίες της ασπιρίνης, ήταν απλώς μεγαλοστομίες. Το φάρμακο δοκιμάστηκε σε κουνέλια στο εργαστήριο του ίδιου του Dreser και σε ασθενείς στο νοσοκομείο του Hall an der Saale στη Σαξωνία. Ο Dreser έγραψε μια αναφορά για να γνωστοποιήσει τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα που προέκυψαν, χωρίς όμως να κάνει καμία αναφορά στον Eichengrün και τον Hoffmann. Έτσι σύντομα, ξεκίνησε η παραγωγή της ασπιρίνης. Ο Eichengrün μετά από χρόνια (1949) θα γράψει ένα άρθρο, στο οποίο αναφέρει, πως ο Hoffmann δρούσε αποκλειστικά κάτω από τις δικές του οδηγίες, χωρίς να γνωρίζει τον σκοπό της έρευνας του. Κάτι τέτοιο δεν αποδείχτηκε ποτέ. Σε συνέχεια του παραγκωνισμού του, ο Eichengrün δεν έλαβε ποτέ μερίδιο από τα κέρδη της ασπιρίνης και πιστεύεται πως αυτό είχε να κάνει με την άνοδο των

Ναζί στην εξουσία και την εβραϊκή καταγωγή του. Σύμφωνα πάντως με τη Bayer, η παρασκευή καθαρού ASA αποδίδεται στο Felix Hoffmann.

Το όνομα της ασπιρίνης (aspirin) προήλθε από το ακετυλοσαλικυλικό οξύ, Acetylspirsäure στα γερμανικά. Η ασπιρίνη πήρε το a- από την ακετυλίωση, το -spir- από το Spirsäure (=σαλικυλικό οξύ), που παρασκευαζόταν οξειδώνοντας την ευοξειδωτή σαλικυλική αλδεΐδη, που απομονωνόταν από το φυτό *Spiraea ulmaria* και το -in επειδή θεωρήθηκε εύηχη κατάληξη. Η εμπορική ονομασία Aspirin κατοχυρώθηκε το 1899.



H Spiraea ulmaria ή

Spiraea Filipendula

*(Σπειραία) είναι ποώδες, πολυετές
φυτό με λευκά εύοσμα άνθη.
Φύεται κοντά σε ποτάμια ή ελώδεις
περιοχές. Ήταν ένα από τα ιερά
βότανα των Κελτών Δρυιδών.*

Flowers in Sweden.

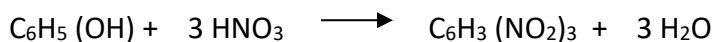
http://www.flowersinsweden.com/Filipendulaulmaria_page.htm

Η Bayer προσπάθησε να πατεντάρει την ασπιρίνη στη Γερμανία, αλλά η αίτηση της απορρίφθηκε, γιατί άλλοι επιστήμονες είχαν ήδη συνθέσει ASA πριν από τον Hoffmann, ακόμα και αν εκείνος ήταν ο πρώτος που παρέλαβε την καθαρή και σταθερή μορφή της. Το 1915 η Bayer κυκλοφόρησε για πρώτη φορά την ασπιρίνη σε μορφή δισκίου. Η εταιρεία κατάφερε να κατοχυρώσει την πατέντα στις ΗΠΑ, διατηρώντας το μονοπώλιο της ασπιρίνης από το 1900 ως το 1917 και στη Μεγάλη Βρετανία μέχρι το 1905. Αφού δεν μπορούσε να κατοχυρώσει το φάρμακο και αντιμετώπιζε μεγάλο νόμιμο και παράνομο ανταγωνισμό, η Bayer φρόντισε, να συνδέσει όσο πιο στενά γινόταν το όνομα της με την ασπιρίνη. Ένας από τους τρόπους για να το κάνει αυτό, ήταν να σταματήσει τη διανομή του φαρμάκου σε μορφή σκόνης και να κυκλοφορήσει δισκία, τα οποία θα φέρουν επάνω τους το χαρακτηριστικό λογότυπο με τον σταυρό της Bayer.

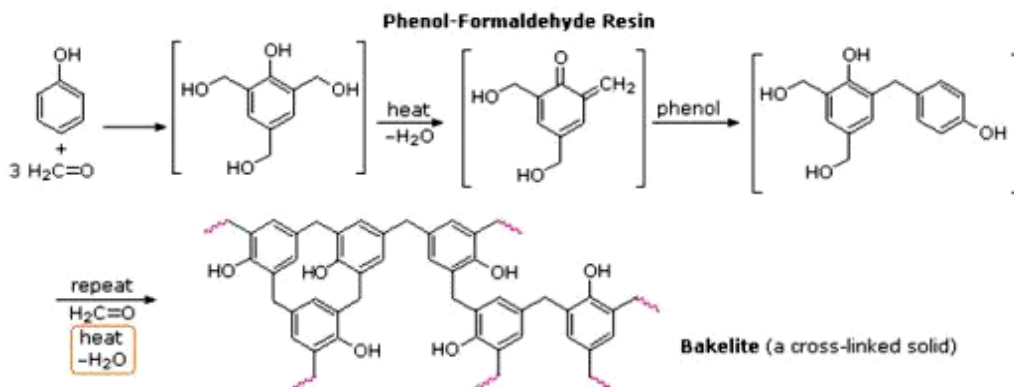
Εκείνη την εποχή, η Bayer ήταν δεσμευμένη να παρέχει τα φάρμακά της μόνο σε φαρμακεία και από εκεί να λαμβάνονται συνήθως με συνταγή γιατρού. Η απευθείας διαφήμιση φαρμάκων στους καταναλωτές θεωρείτο από πολλούς ιατρικούς συλλόγους ανήθικη και ήταν κατακριτέα. Το 1899 που ξεκίνησε η παραγωγή της ασπιρίνης, η Bayer διένειμε πακέτα ασπιρίνης σε γιατρούς, νοσοκομεία και φαρμακεία ενημερώνοντας τους για την αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης και προτρέποντάς τους να την χρησιμοποιήσουν. Όσο η Bayer διατηρούσε την πατέντα του ονόματος ασπιρίνης, τα κέρδη της ήταν πολύ υψηλά. Για μερικά χρόνια από την έναρξη της παραγωγής ασπιρίνης, θα κατάφερνε να κρατήσει την πατέντα

του ονόματος και να αυξήσει κατά πολύ τα κέρδη της. Μέχρι το ξέσπασμα του Α΄ Παγκοσμίου Πολέμου, η Bayer αντιμετώπιζε από μικρούς παραγωγούς ASA, αλλά και από άλλες γερμανικές φαρμακευτικές εταιρείες, ανταγωνισμό σε όλες τις αγορές. Για να εξασφαλίσει την κυριαρχία της στις Η.Π.Α. σε περίπτωση που η χώρα έμπαινε στον πόλεμο, η εταιρεία ίδρυσε εκεί αρκετές θυγατρικές. Επειδή η πατέντα της ασπιρίνης στις Η.Π.Α. θα έληγε το 1917, η Bayer ξεκίνησε τη διαφήμιση απευθείας στους καταναλωτές, τονίζοντας πως αυτή ήταν η εταιρεία που παρήγαγε την αυθεντική ασπιρίνη.

Η συνομωσία της φαινόλης.



φαινόλη + νιτρικό οξύ \longrightarrow πικρικό οξύ + νερό



Η σύνθεση του βακελίτη με πρώτη ύλη τη φαινόλη.

Όπως είναι γνωστό, η αρχή του Α΄ Παγκοσμίου Πολέμου σηματοδοτείται από τη δολοφονία του Αρχιδούκα της Αυστρίας Φερδινάνδου στο Σεράγεβο το 1914. Για τα δυο πρώτα χρόνια του πολέμου, η Αμερική έμεινε ουδέτερη και ο πόλεμος αφορούσε κυρίως τις χώρες της Ευρώπης. Η Γερμανία θέλοντας να διασφαλίσει την ουδετερότητα της Αμερικής, κατέστρωσε ένα σχέδιο το οποίο έμεινε στην ιστορία ως η Μεγάλη Συνομωσία της Φαινόλης. Το σχέδιο αφορούσε τον περιορισμό της αγοράς φαινόλης, η οποία χρησιμοποιείτο για την παρασκευή πυρομαχικών και εκρηκτικών υλών. Τότε, το βιομηχανικό κέντρο παραγωγής φαινόλης ήταν η Μεγάλη Βρετανία, η οποία από την αρχή του πολέμου διοχέτευε το μεγαλύτερο μέρος της παραγωγής στην πολεμική βιομηχανία. Αυτό, όπως ήταν φυσικό οδήγησε σε μείωση των εξαγωγών και σε έλλειψη φαινόλης στην Αμερική, πράγμα που εκτίναξε την τιμή της στην αμερικάνικη αγορά. Οι Γερμανοί θορυβήθηκαν, καθώς αν η Αμερική ξεκινούσε δική της παραγωγή φαινόλης, δεν ήταν καθόλου απίθανο ποσότητες φαινόλης να πέσουν στα χέρια εχθρών της Γερμανίας. Ο Γερμανός πρέσβης Johann Heinrich von Bernstorff (1862 –1939), επιστράτευσε τον χημικό (επιφανές μέλος της ACS, American Chemical Society) και μυστικό πράκτορα βιομηχανικής κατασκοπείας Hugo Schweitzer (1861 – 1917), ο οποίος ήταν και πρώην υπάλληλος της Bayer. Προφητικά ο Schweitzer σε άρθρο του στην έναρξη του Α΄ Παγκοσμίου Πολέμου είχε θεωρήσει, ότι Α΄ Παγκόσμιος Πόλεμος θα ήταν «ο πόλεμος των χημικών» και η χημική βιομηχανία θα ήταν το κλειδί για το

νικητή του πολέμου, που θεωρούσε, ότι θα ήταν η Γερμανία. Στην αρχή ο Schweitzer δεν είχε δύσκολη δουλειά, γιατί η παραγωγή φαινόλης στις Η.Π.Α. ήταν μηδαμινή. Το 1915 όμως, ο Thomas Edison (1847 – 1931), ο οποίος ασχολείτο με την κατασκευή δίσκων και φωνογράφων και χρησιμοποιούσε βακελίτη, ένα πλαστικό που φτιαχνόταν από φαινόλη. Ο μεγάλος αυτός εφευρέτης, έλυσε το πρόβλημα της έλλειψης φαινόλης φτιάχνοντας ένα δικό του εργοστάσιο που μπορούσε να παράγει μέχρι και 12 τόνους φαινόλης την ημέρα, πολύ περισσότερο από όση ο ίδιος χρειαζόταν για την κατασκευή φωνογράφων.

Ο Schweitzer που ήθελε να αποτρέψει την παραγωγή εκρηκτικών από τη φαινόλη και την εν συνεχεία πώλησή τους στην Ευρώπη, είχε τη λαμπρή ιδέα να αγοραστεί η περίσσεια της φαινόλης από τη Bayer, η οποία επίσης υπέφερε από ελλείψεις πρώτων υλών και να αξιοποιηθεί για την παραγωγή ασπιρίνης. Η αγορά της φαινόλης γινόταν από μια εταιρεία-βιτρίνα και διοχετευόταν στην εταιρεία Chemische Fabrik von Heyden, η οποία ήταν ο βασικός προμηθευτής της Bayer σε σαλικυλικό οξύ. Ο Edison κατέληξε λοιπόν να πουλάει περίπου 3 τόνους φαινόλης την ημέρα στους Γερμανούς, κάτι που έλυσε οριστικά το πρόβλημα της έλλειψης τον καιρό του πολέμου. Η πλεκτάνη αυτή δεν κράτησε πολύ, γιατί στις 24 Ιουλίου 1917 ο χαρτοφύλακας ενός διπλωμάτη, που περιείχε αποδεικτικά στοιχεία για το σχέδιο αυτό, κλάπηκε από τις Μυστικές Υπηρεσίες των Η.Π.Α. και εν συνεχεία διέρρευσε στον τύπο. Η κατακραυγή ήταν μεγάλη, ειδικά για τον Edison, ο οποίος εω συνεχεία πούλησε την υπόλοιπη φαινόλη στον αμερικανικό στρατό, αλλά και για την Bayer που είχε ήδη δει τις πωλήσεις της να πέφτουν λόγω των ανταγωνιστών - παρασκευαστών ASA. Αν ο Edison γνώριζε που πουλούσε τη φαινόλη πραγματικά, είναι άγνωστο μέχρι και σήμερα.

Όταν τελικά το 1917 οι Η.Π.Α. κήρυξαν πόλεμο στη Γερμανία, μπήκαν κάτω από το μικροσκόπιο όλες οι γερμανικές εταιρείες στη χώρα. Όταν ήρθε η σειρά της, η Bayer σκέφτηκε ένα τέχνασμα, ώστε να διασώσει το κεφάλαιο και τα κέρδη της. Μεταβίβασε τις μετοχές σε μια άλλη εταιρεία, που φαινομενικά βρισκόταν υπό αμερικανικό έλεγχο, αλλά στην πραγματικότητα διευθυνόταν από Γερμανούς απεσταλμένους της Bayer. Αυτό δεν άργησε να αποκαλυφθεί και όλο το κεφάλαιο της Bayer κατασχέθηκε. Αργότερα, το εργοστάσιο της εταιρείας, οι κατοχυρωμένες πατέντες στις Η.Π.Α. αλλά ακόμα και το λογότυπο, δημοπρατήθηκαν και πέρασαν στα χέρια της αμερικανικής φαρμακευτικής εταιρείας Sterling Products Inc. Η αμερικανική εταιρεία, έχοντας πλέον στην ιδιοκτησία της τις εγκαταστάσεις της Bayer ήθελε, να αποσβέσει το ταχύτερο δυνατόν, τα χρήματα που είχε δαπανήσει. Όμως, χωρίς την τεχνογνωσία των Γερμανών δεν μπορούσε να χρησιμοποιήσει το εργοστάσιο, για να παράγει την ασπιρίνη και τα άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα της Bayer. Λόγω των πολεμικών αποζημιώσεων, που όριζε η συνθήκη των Βερσαλλιών (1919) η Γερμανική Bayer βρισκόταν σε δυσμενή θέση. Ο William Weiss(1879-1942), πρόεδρος της Sterling Products, αποφάσισε να το εκμεταλλευτεί και συμφώνησε με τον Carl Duisberg της Bayer να μοιραστούν τα κέρδη για τα περισσότερα φάρμακα της Bayer σε Αμερική, Αυστραλία, Μεγάλη Βρετανία και Νότια Αφρική, ως αντάλλαγμα για την τεχνική υποστήριξη στην παραγωγή των φαρμάκων. Τελικά, το 1994 η Bayer αγόρασε την Sterling-Winthrop για 1 δις \$, αποκτώντας και πάλι την πλήρη ιδιοκτησία του ονόματος και του λογότυπου της Bayer σε Αμερική και Καναδά, αλλά και του ονόματος της ασπιρίνης στον Καναδά.

Η Ισπανική γρίπη και η Ασπιρίνη.

Ας επιστρέψουμε και πάλι στα χρόνια του Α΄ Παγκοσμίου Πολέμου και πιο συγκεκριμένα στον Ιανουάριο του 1918, στην εκδήλωση της πανδημίας της Ισπανικής γρίπης, που κράτησε ως τον Δεκέμβριο του 1920, προσβάλλοντας 500 εκατομμύρια άτομα και σκοτώνοντας τουλάχιστον 20 εκατομμύρια σε όλο τον κόσμο - άλλες εκτιμήσεις ανεβάζουν τις απώλειες από τη γρίπη στα 50-100 εκατομμύρια. Η Ισπανική Γρίπη σκότωσε

το 3-5% του παγκόσμιου πληθυσμού και έγινε έτσι μια από τις χειρότερες φυσικές καταστροφές που έχει αντιμετωπίσει η ανθρωπότητα. Ο θάνατος προερχόταν από δυο επικαλυπτόμενα σύνδρομα. Το πρώτο ήταν μια οξεία αναπνευστική δυσφορία (Acute respiratory distress syndrome, ARDS), η οποία εκτιμάται πως προκάλεσε το 10-15% των θανάτων (χωρίς να έχει γίνει σειρά αυτοψιών για να επιβεβαιωθεί αυτή η εκτίμηση) και το δεύτερο ήταν μια επακόλουθη επιθετική επιμόλυνση βακτηριακής πνευμονίας. Το 2009 δημοσιεύτηκε στο επιστημονικό περιοδικό "*Clinical Infectious Diseases*" μια εργασία της Karen Starko, σύμφωνα με την οποία η δηλητηρίαση από ασπιρίνη συνέβαλε σημαντικά στην αύξηση των θανάτων στην περίοδο της Ισπανικής γρίπης. Η Starko υποστήριξε, πως η θεραπεία με σαλικυλικά που ακολουθήθηκε την περίοδο 1918-1920, προκάλεσε τοξικότητα και πνευμονικό οίδημα, που οδήγησαν τους ασθενείς σε ARDS, επακόλουθη βακτηριακή μόλυνση και τελικά θάνατο. Η εποχή της Ισπανικής γρίπης συνέπεσε με την απώλεια της πατέντας της Bayer στην Αμερική. Η Bayer προσπάθησε να μείνει στο βάθρο της μέσω έντονης διαφημιστικής εκστρατείας. Πολλές φαρμακοβιομηχανίες βρήκαν την χρυσή ευκαιρία να κερδίσουν κομμάτι της πίτας της επικερδούς αγοράς της ασπιρίνης. Αυτά σε συνδυασμό με την ανυπαρξία οδηγιών χρήσης, αλλά και τον φόβο της Ισπανικής γρίπης, κατέστησαν την ασπιρίνη επικίνδυνη για τον ανυποψίαστο κόσμο. Σύμφωνα με αρχεία αλλά και καταγεγραμμένες μαρτυρίες, οι δόσεις που δίνονταν στους ασθενείς, ήταν 1000-1300mg /1-3 h, δηλαδή ημερήσια δόση 8-31.2g, πολύ μεγαλύτερη από την επιτρεπτή. Με τη δόση αυτή, είναι πολύ πιθανό οι ασθενείς να είχαν αναπτύξει πνευμονικό οίδημα, λόγω της τοξικότητας των σαλικυλικών. Είναι γνωστό, πως η ασπιρίνη και γενικά τα σαλικυλικά βλάπτουν την βλεννοκροσσωτή κάθαρση, αμυντικό σύστημα του αναπνευστικού, που το προστατεύει από την εισπνοή ξενοβιοτικών σωματιδίων βιολογικής, φυσικής ή χημικής προέλευσης. Βλάβη του συστήματος αυτού μπορεί να οδηγήσει σε βακτηριακή πνευμονία, όπως αυτή που ανιχνεύτηκε στα θύματα της πανδημίας. Ακόμα ένα στοιχείο που συμφωνεί με την υπόθεση της Starko, είναι οι αυτοψίες που έγιναν σε θύματα της πανδημίας. Σύμφωνα με τον E. R. Le Count, συμβουλευτικό παθολόγο στην Αμερικανική Υπηρεσία Δημόσιας Υγείας, πολλοί θάνατοι δεν οφείλονταν σε πνευμονία. Οι πνεύμονες είχαν ένα υδαρές, αιματηρό υγρό στον πνευμονικό ιστό, που παρέπεμπε σε πνεύμονες πνιγμένους, παρά σε περίπτωση οξείας πνευμονίας. Σημειώνει επίσης πως ο εγκέφαλος σε πολλές περιπτώσεις ήταν διογκωμένος, ο νεφρός θολός και διογκωμένος και υπήρχε μια επίστρωση λίπους στο ήπαρ, εικόνα που εμφανίζεται σε αυτοψίες παιδιών με σύνδρομο Reye, μετά την αυξημένη χρήση ασπιρίνης και άλλων σαλικυλικών. Τέλος, το επόμενο στοιχείο που παραθέτει η Starko είναι μάλλον κοινωνικό απ' ότι ιατρικό. Την εποχή της πανδημίας, η Bayer στην Αμερική λειτουργούσε υπό αμερικανική διεύθυνση. Στις 13 Σεπτεμβρίου 1918 ο ανώτατος χειρουργός με βαθμό στρατηγού στον αμερικάνικο Στρατό (Surgeon General of the United States Army) συνέστησε επισήμως την ασπιρίνη για τη θεραπεία της γρίπης και υποστήριξε, πως σε άλλες χώρες η θεραπεία είχε αποδώσει. Λίγο αργότερα, στις 26 Σεπτέμβρη την ίδια σύσταση εξέδωσε και το αμερικάνικο Ναυτικό και στις 5 Οκτώβρη η "*Journal of The American Medical Association*". Οι πωλήσεις της ασπιρίνης μεταξύ 1918 και 1920 διπλασιάζονται. Στις Η.Π.Α. οι θάνατοι αυξήθηκαν απότομα, πρώτα στο Ναυτικό στα τέλη Σεπτεμβρίου 1918, μετά στο Στρατό στις αρχές Οκτώβρη και τέλος στο γενικό πληθυσμό στα τέλη Οκτώβρη. Η περίοδος αυτή έμεινε γνωστή στην ιστορία ως η αιχμή θανάτων του 1918 ("*1918 Death Spike*") και το προσδόκιμο επιβίωσης μειώθηκε κατά 12 χρόνια. Παρόλο που η εργασία της Karen Starko είναι αμφιλεγόμενη, έχει βρει αρκετούς υποστηρικτές. Τα στοιχεία που παραθέτει ναί μεν δείχνουν προς την κατεύθυνση της ασπιρίνης, αλλά δεν είναι αδιαμφισβήτητα.



Φιάλη ασπιρίνης του 19ου αιώνα



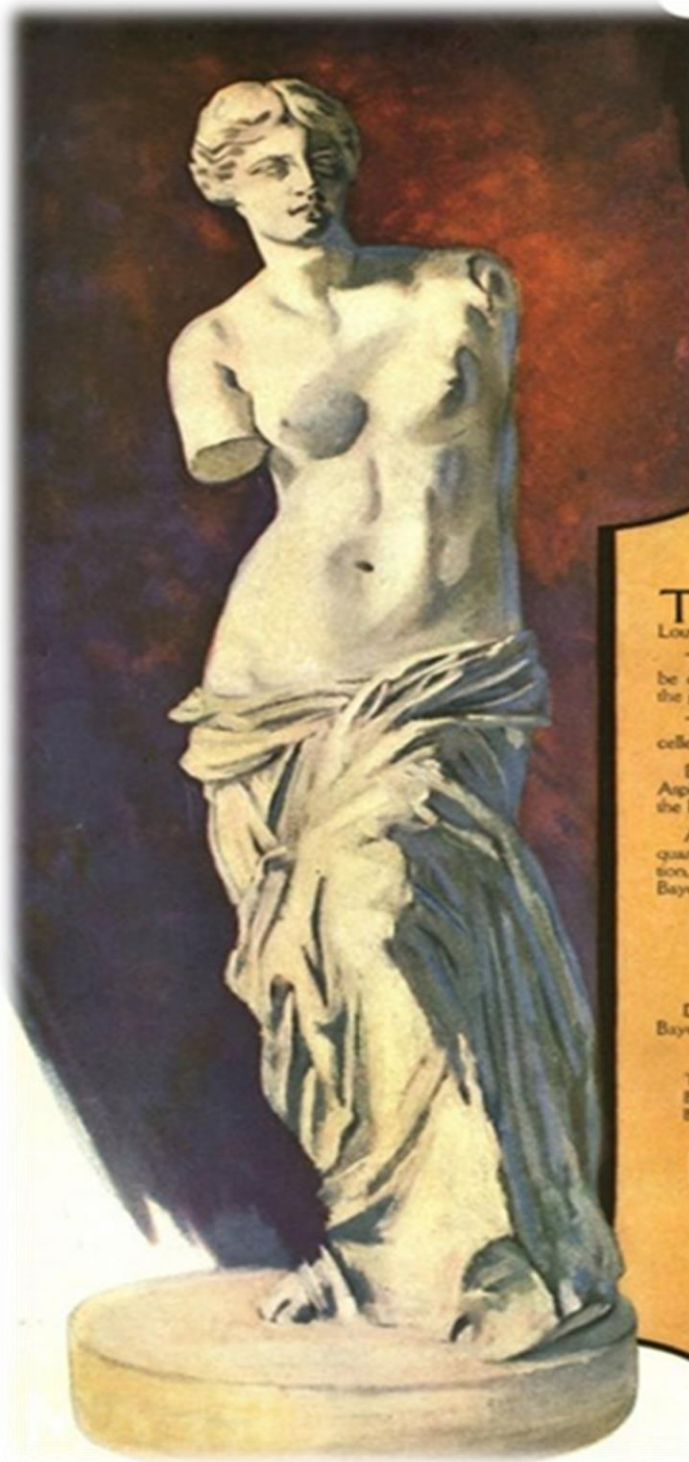
Μεταλλική συσκευασία του 1920



Διαφήμιση Aspirine από την εταιρεία Usines du Rhône".



Διαφημίσεις ασπιρίνης της δεκαετίας του 1960 από τη Bayer



VENUS of MILO



GENUINENESS

THE genuine Venus of Milo, the world's most treasured sculptural possession, stands in the Louvre of Paris.

The many famous art galleries elsewhere must be content with copies, which can only suggest the glories of the genuine.

That which is genuine possesses qualities of excellence never found in imitations.

Bayer-Tablets of Aspirin contain genuine Aspirin, which has been made on the banks of the Hudson for the past fourteen years.

An unmarked white tablet is an unknown quantity. Therefore, for your additional protection, every package and every tablet of genuine Bayer-Tablets of Aspirin is invariably marked with

*"The
Bayer
Cross—*



*Your
Guarantee
of Purity"*

Demand the original packages. Look for the Bayer Cross on the tablets themselves.

TABLETS	CAPSULES
Tin pocket boxes of 12	Sealed packages of 12
Bottles of 24	Sealed packages of 24
Bottles of 100	Sealed bottles of 100

Bayer-Tablets of Aspirin

The trade-mark "Aspirin" (Reg. U. S. Pat. Office) is a guarantee that the ingredients contained in these tablets and capsules is of the reliable Bayer manufacture.

Διαφήμιση της δεκαετίας του 1920.

Η ασπιρίνη και ο John R. Vane

Για αρκετά χρόνια από την κυκλοφορία της στο εμπόριο, οι επιστήμονες είχαν δεχτεί την άποψη του Heinrich Dreser για τον μηχανισμό δράσης της ασπιρίνης. Ο Dreser είχε υποθέσει πως η ασπιρίνη δρα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα και έτσι καταπολεμά τον πόνο, την φλεγμονή και τον πυρετό, αλλά η υπόθεση αυτή δεν είχε στηριχθεί από καμία μελέτη. Αυτός που έκανε τη μεγάλη ανακάλυψη και άνοιξε καινούργιους δρόμους για το διαχρονικό φάρμακο ήταν ο John R. Vane.

Ο John R. Vane γεννήθηκε το 1927 στο Tardebigg, Worchestershire από πατέρα Ρώσο μετανάστη και μητέρα Βρετανίδα από αγροτική οικογένεια. Τα σχολικά του χρόνια τα πέρασε στο Birmingham και εκεί έζησε και την παραχώδη περίοδο του Β΄ Παγκοσμίου Πολέμου. Στα 12 του χρόνια, οι γονείς του, του χάρισαν ένα σετ χημείας και από τότε τα πειράματα έγιναν το πάθος της ζωής του. Στην αρχή είχε στήσει το μικρό του εργαστήριο στην κουζίνα της μητέρας του, μέχρι που συνέδεσε έναν λύχνο Bunsen στην κουζίνα γκαζιού και προκάλεσε ατύχημα. Κατανοώντας το πάθος του γιού του, ο πατέρας του John Vane έστησε στην αυλή ένα ξύλινο υπόστεγο με πάγκο, παροχή γκαζιού και νερού. Αυτό ήταν το πρώτο πραγματικό εργαστήριο του Vane και τα πειράματα του έγιναν πιο εντατικά. Όπως ήταν φυσικό, το 1944 τελειώνοντας το σχολείο, ο Vane εισήχθη στο Πανεπιστήμιο του Birmingham για να σπουδάσει χημεία. Όπως αναφέρει ο ίδιος, ο αρχικός ενθουσιασμός με τον οποίο ξεκίνησε το πανεπιστήμιο εξαφανίστηκε γρήγορα, γιατί τα πειράματα εκεί ήταν ανύπαρκτα. Το μόνο ζητούμενο στα εργαστήρια του τμήματος, ήταν η απόδοση της εκάστοτε χημικής σύνθεσης. Τότε άρχισε να συνειδητοποιεί πως το πάθος του δεν ήταν η χημεία, αλλά τα πειράματα. Ο Maurice Stacey (1907 – 1994) καθηγητής της Χημείας στο πανεπιστήμιο του Birmingham, ήταν ο άνθρωπος, που του έδωσε την ευκαιρία, να αρχίσει τη λαμπρή καριέρα του στον χώρο της Φαρμακολογίας. Ο Stacey ενημέρωσε τον Vane, ότι ο Joshua Harold Brun (1892 – 1981), καθηγητής Φαρμακολογίας στο πανεπιστήμιο της Οξφόρδης ζητούσε ένα νέο χημικό. Ο Vane άρπαξε την ευκαιρία και βρέθηκε στην Οξφόρδη (1946).

Εκεί ξεκίνησε ένα καινούργιο κεφάλαιο στη ζωή του και βρήκε την έμπνευση δίπλα στον καθηγητή Brun. Σταδιακά, το εργαστήριο του Brun έγινε το πιο ενεργό και σημαντικό κέντρο για φαρμακολογικές έρευνες στη Μεγάλη Βρετανία. Ο Vane αναφέρει πως ο μέντοράς του, του δίδαξε την ουσία των πειραμάτων, που είναι «*ποτέ μην αγνοείς το ασυνήθιστο*»!

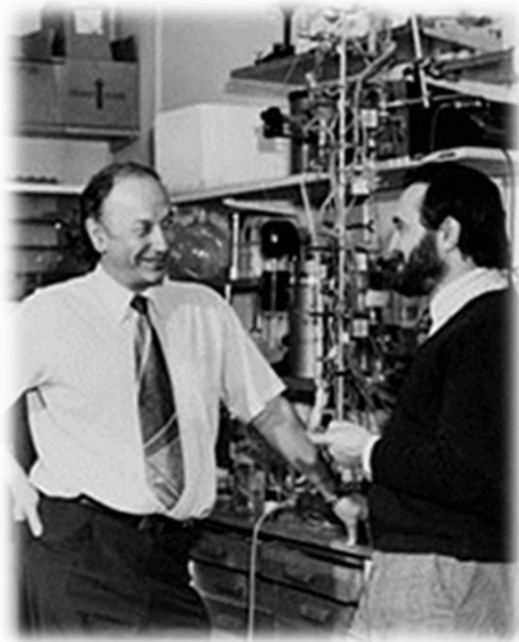
Τα επόμενα χρόνια ο Vane δούλεψε ως ερευνητής στο πανεπιστήμιο του Sheffield και έκανε το διδακτορικό του στο Nuffield Institute for Medical Research στην Οξφόρδη, με υποτροφία από τη Royal Academy. Το 1953 μετακομίζει με τη γυναίκα του και τις δυο του κόρες στο Connecticut της Αμερικής για να γίνει επίκουρος καθηγητής Φαρμακολογίας στο πανεπιστήμιο Yale. Εκεί έμεινε για δυο χρόνια και στη συνέχεια το 1955 επέστρεψε στην Αγγλία για να δουλέψει με τον καθηγητή Φαρμακολογίας William D.M. Paton (1917 – 1993) στο Institute of Basic Medical Sciences του πανεπιστημίου του Λονδίνου, στο Royal College of Surgeons of England. Εκεί έμεινε για 18 χρόνια, έως ότου έγινε καθηγητής Πειραματικής Φαρμακολογίας. Αυτή η περίοδος της ζωής του ήταν η πιο δημιουργική. Η δουλειά του στα χρόνια αυτά περιλαμβάνει τη μελέτη των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης (angiotensin-converting-enzyme inhibitors, ACE inhibitors), που είναι γνωστά αντιυπερτασικά και την ανακάλυψη μιας επαναστατικής τεχνικής με την οποία μπορούσε να μελετήσει σε πραγματικό χρόνο, την απελευθέρωση των ορμονών και άλλων ουσιών στο κυκλοφορικό σύστημα. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιήθηκε για περισσότερο από 40 χρόνια από πολλές ερευνητικές ομάδες. Η πιο σημαντική ανακάλυψη και αυτή που έχει συνδεθεί στενά με το όνομά του, αφορούσε το μηχανισμό της ασπιρίνης. Για την εργασία του αυτή τιμήθηκε με το Νομπελ Ιατρικής το 1982

μαζί με τους Σουηδούς βιοχημικούς Sune K. Bergström (1916 – 2004) και Bengt I. Samuelsson (1934 –), οι οποίοι είχαν επίσης ασχοληθεί ερευνητικά με τις προσταγλανδίνες.

Το 1973, ένα χρόνο μετά την ανακάλυψη του μηχανισμού δράσης της ασπιρίνης, ο Vane δέχτηκε τη θέση του Διευθυντή Έρευνας και Ανάπτυξης στο Wellcome Foundation παίρνοντας μαζί του ένα στενό κύκλο συνεργατών από το πανεπιστήμιο. Στο Wellcome Foundation αναπτύχθηκε το τμήμα Έρευνας των Προσταγλανδινών και ακολούθησε η ανακάλυψη της προστακυκλίνης, ενός μορίου που ανήκει στις προσταγλανδίνες και αναστέλλει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, ενώ παράλληλα είναι και αγγειοδιασταλτικός παράγοντας. Μετά από 10 χρόνια παραμονής στο Wellcome Foundation, επέστρεψε στον ακαδημαϊκό χώρο με τη δημιουργία του Ιδρύματος Ερευνών William Harvey (William Harvey: Βρετανός γιατρός του 16^{ου} αιώνα), το οποίο πλέον ανήκει στο Πανεπιστήμιο Queen Mary του Λονδίνου. Η δουλειά του εκεί επικεντρώθηκε στους εκλεκτικούς αναστολείς της COX-2 και στην αλληλεπίδραση μεταξύ μονοξειδίου του αζώτου και ενδοθηλίου για τη ρύθμιση της αγγειακής λειτουργίας. Ο John R. Vane έγινε μέλος της Royal Academy το 1974 και υπότης το 1984 για την προσφορά του στις επιστήμες. Πέθανε το 2004.

Η ανακάλυψη του μηχανισμού δράσης της ασπιρίνης

Όπως αναφέραμε, αρχικά είχε επικρατήσει η άποψη του Heinrich Dreser, ότι η ασπιρίνης δρα στο ΚΝΣ. Την πενταετία 1958 – 1963, ο βιοχημικός Harry Collier πειραματίστηκε με ινδικά χοιρίδια και αποκόπτοντας το πνευμονογαστρικό νεύρο. Η δράση της ασπιρίνης δεν επηρεαζόταν, οπότε το ΚΝΣ δεν εμπλεκόταν στον μηχανισμό του φαρμάκου. Ο ίδιος προσπάθησε να βρει και τον μηχανισμό της ασπιρίνης με τη βοήθεια της μεταπτυχιακού Priscilla Piper, χωρίς όμως επιτυχία, καθώς τα όμως in vitro πειραμάτων διέφεραν από τα in vivo. Μετά από πέντε χρόνια συνεργασίας, ο Collier έστειλε την Piper στον Vane, γιατί πίστευε πως η βιοχημική μέθοδος που είχε ανακαλύψει ο Vane, θα έδινε λύση στο πρόβλημα που αντιμετώπιζαν.



Ο John Vane με τον Salvador Moncada τη δεκαετία του '60

Ο Vane και η Piper χρησιμοποίησαν την αξιοθαύμαστη μέθοδο που είχε ανακαλύψει ο Vane, μια τελειοποίηση της μεθόδου έγχυσης του Gaddum - John Henry Gaddum, Βρετανός φαρμακολόγος (1900 – 1965). Σύμφωνα με τροποποιημένη τεχνική, χρησιμοποιείται μια σειρά απομονωμένων ιστών πειραματόζων σε αλληλουχία, στην οποία γίνεται έγχυση αίματος του ίδιου οργανισμού ή διαλύματος του Krebs. Ο κάθε ιστός έχει επιλεγεί για την ιδιαίτερη ευαισθησία του σε κάποια ουσία. Η μέθοδος της “αλληλουχίας έγχυσης” (superfusion cascade) δίνει τη δυνατότητα να ανιχνεύονται άμεσα, ταυτόχρονα και με μεγάλη ευαισθησία διαφορετικές ορμόνες. Στη συγκεκριμένη περίπτωση απομονώθηκε πνεύμονας ινδικού χοιριδίου, ο οποίος στη συνέχεια διαποτίστηκε με διάλυμα Krebs (υδατικό διάλυμα που περιέχει (Na⁺), (K⁺), (Ca²⁺), (Cl⁻), (HCO₃⁻), (PO₄³⁻), MgSO₄), γλυκόζη, αλβουμίνη και TRIS δηλαδή 2-αμινο-2-(υδροξυμεθυλο)προπανο-1,3-διόλη) και το υγρό που αποβλήθηκε, εγχύθηκε σε μια σειρά δοκιμαστικών ιστών. Τα συμπεράσματα των Vane και Piper ήταν ότι οι προσταγλανδίνες δεν αποθηκεύονται στον ιστό, αλλά συντίθενται και απελευθερώνονται «κατά παραγγελία», ότι το ρυθμιστικό βήμα της σύνθεσής τους είναι η διαθεσιμότητα αραχιδονικού οξέος και ότι ενώσεις όπως η ισταμίνη και η βραδυκινίνη έχουν τη δυνατότητα να επάγουν την σύνθεση προσταγλανδινών.

Στο επόμενο πείραμα οι Vane και Piper προσπάθησαν να ανιχνεύσουν στο υγρό διαποτισμένου πνεύμονα προσταγλανδίνες, ισταμίνη, βραδυκινίνη και σεροτονίνη προκαλώντας του αναφυλακτικό σοκ. Η έγχυση του αντιγόνου έδειξε πως απελευθερώθηκαν ουσίες που προκάλεσαν σύσπαση σε ορισμένους ιστούς και η ανάλυση έδειξε πως δεν υπήρχε βραδυκινίνη και σεροτονίνη, υπήρχαν όμως ισταμίνη, προσταγλανδίνες και μια ουσία που είχε ονομαστεί SRS-A (slow reacting substance of anaphylaxis) και ήταν παρούσα στην αναφυλαξία. Αυτό που έκανε εντύπωση στους ερευνητές ήταν τα αποτελέσματα που έδωσαν οι σπειροειδείς λωρίδες από αορτή κουνελιού, οι οποίες χρησιμοποιήθηκαν για την ανίχνευση 5-υδροξυτρυπταμίνης (5-HT) της γνωστής σεροτονίνης. Η συστολή της αορτής αρσενικού κουνελιού δεν μπορούσε να εξηγηθεί από καμία από τις ήδη υπάρχουσες ουσίες και έτσι η καινούργια ουσία ονομάστηκε RCS (Rabbit Contracting Substance). Τα επόμενα πειράματα που έγιναν το 1969, έφεραν στο φως πολύ ενδιαφέρουσες πληροφορίες. Η RCS ήταν ασταθής και η παραγωγή της επαγόταν κυρίως από την βραδυκινίνη και σε μικρότερο βαθμό από την ισταμίνη. Η ασπιρίνη και άλλα παρόμοια φάρμακα εμπόδιζαν την απελευθέρωση της RCS από τον πνεύμονα. Η τελική επιβεβαίωση ότι οι προσταγλανδίνες συνδέονται με τη δράση της ασπιρίνης, ήρθε με το πείραμα του Vane το 1971. Με τη χρήση της τεχνικής BBOT (Blood-Bathed Organ Technique) ο Vane και οι συνεργάτες του παρατήρησαν ότι ένας από τους τρόπους που μπορούσαν να εκλυθούν προσταγλανδίνες και RCS στην αρτηριακή κυκλοφορία ενός αναισθητοποιημένου σκύλου, ήταν με ελαφρύ υπεραερισμό. Στο ίδιο πείραμα, οι ερευνητές διεπίστωσαν, ότι μετά τη χορήγηση ασπιρίνης οι συγκεντρώσεις των προσταγλανδινών και της RCS ελαττώθηκαν κατά πολύ. Όμως τι ακριβώς ήταν η RCS; Παρόλο που η ανακάλυψή της έπαιξε σημαντικό ρόλο στην κατανόηση ενός μηχανισμού, που είχε μείνει άλυτος μυστήριο για χρόνια, δεν ήταν γνωστή ούτε η δομή της, ούτε η δράση της. Ένα σημαντικό στοιχείο για τη RCS αυτή ήρθε, όταν παρατηρήθηκε από τους Vane και Gryglewski, ότι τα ερεθίσματα που οδηγούσαν στην απελευθέρωση προσταγλανδινών, παρήγαγαν επίσης και RCS. Επίσης, οι ίδιοι παρατήρησαν πως όσο μειωνόταν η RCS σε ένα δείγμα, τόσο αυξάνονταν οι προσταγλανδίνες και αυτό τους οδήγησε στο συμπέρασμα, πως η RCS λειτουργεί ως ενδιάμεσο στην παραγωγή των προσταγλανδινών. Το συμπέρασμα αυτό ήταν σύμφωνο με τα ευρήματα του βραβευθέντος μαζί με τον Vane, Samuelsson τα οποία αφορούσαν ένα ενδιάμεσο ενδοπεροξειδίο στη σύνθεση προσταγλανδινών.

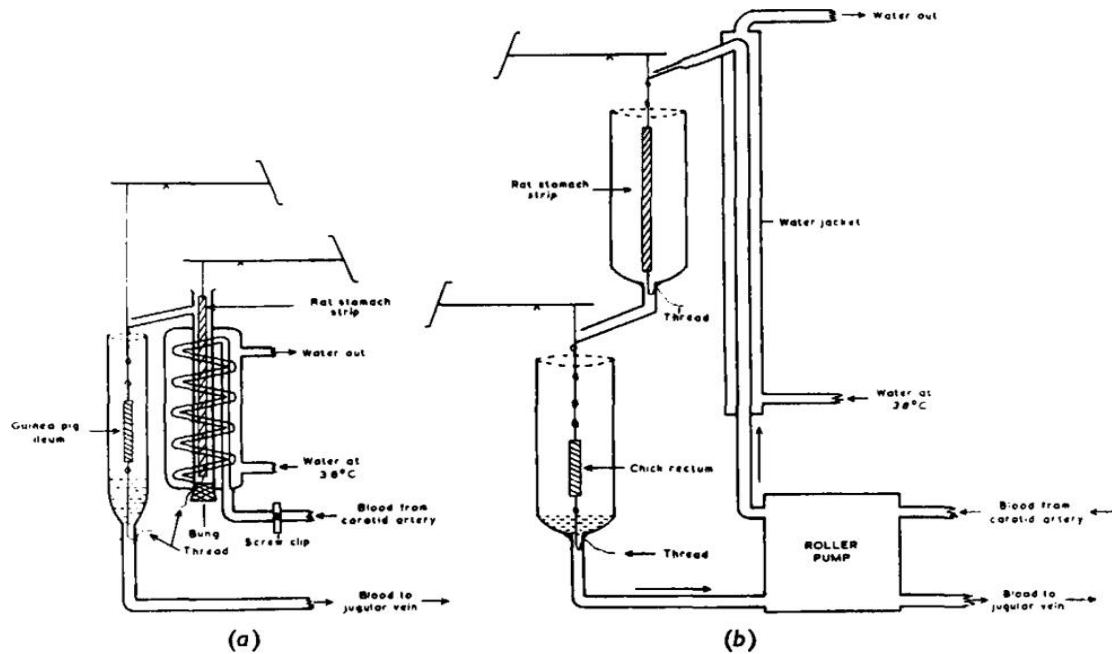


Diagram of apparatus, not to scale. (a) Bathing one tissue in a bath of blood and superfusing another. (b) Superfusing two tissues with blood. JR Vane. *The use of isolated organs for detecting active substances in the circulating blood.* *Br J Pharmacol.* 120(Suppl 1), 248–9, 1997.

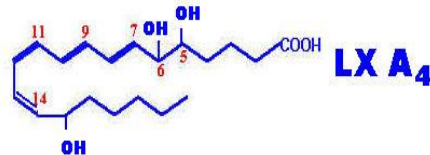
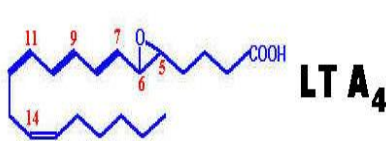
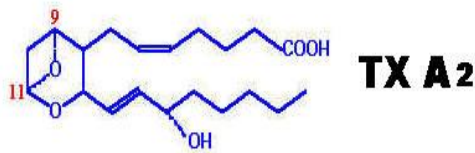
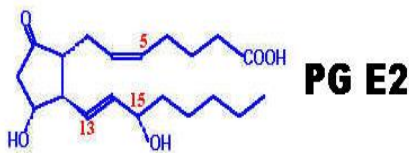
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3224299/>

Ένα σαββατοκύριακο του 1971, ο Vane είχε μια ανατρεπτική ιδέα. Όπως γράφει ο ίδιος στην εργασία που δημοσιεύτηκε το 1972, αναλογιζόμενος τα δικά του πειράματα αλλά και πειράματα συναδέλφων του, σκέφτηκε κάτι που ίσως θα έπρεπε να έχει γίνει αντιληπτό νωρίτερα. Σε όλα τα πειράματα, αυτό που αναφερόταν ως «απελευθέρωση» των προσταγλανδινών πρέπει να ήταν de novo σύνθεση των προσταγλανδινών, δηλαδή κάθε μηχανική ή χημική διέγερση του οργανισμού ενεργοποιούσε εκ νέου το μηχανισμό σύνθεσής τους. Αυτό οδήγησε τον Vane να σκεφτεί πως η ασπιρίνη στην ουσία ανέστειλε τη σύνθεση προσταγλανδινών. Ο ερευνητής δοκίμασε αμέσως τη νέα του ιδέα χρησιμοποιώντας πνεύμονα ινδικού χοιριδίου για το πείραμά του και τα αποτελέσματα ήταν εντυπωσιακά. Όπως φάνηκε, η σύνθεση των προσταγλανδινών αναστέλλεται από την ασπιρίνη, την ινδομεθακίνη αλλά και το σαλικυλικό νάτριο, ενώ η μορφίνη και η υδροκορτιζόνη οι οποίες επίσης εξετάστηκαν, δεν είχαν καμμία επίδραση. Σε ένα δεύτερο πείραμα, οι Vane, S.H. Ferreira και S. Moncada χρησιμοποίησαν διαποτισμένο απομονωμένο σπλήνα σκύλου, του οποίου είχε ερεθιστεί το συμπαθητικό νεύρο ή είχαν γίνει ενέσεις με αδρεναλίνη και νοραδρεναλίνη για να παραχθούν προσταγλανδίνες. Στο πειραματόζωο αυτό έδωσαν ασπιρινοειδή φάρμακα και σε όλες τις περιπτώσεις το αποτέλεσμα ήταν το ίδιο: αναστολή της σύνθεσης προσταγλανδινών. Σχεδόν παράλληλα έγινε μια μελέτη σε ανθρώπους από τους J.G. Collier και R.J. Flower οι οποίοι χρησιμοποίησαν σπερματικό υγρό, πλούσιο σε προσταγλανδίνες. Για τη μελέτη, έδωσαν σε φοιτητές ιατρικής ασπιρίνη ή ψευδοφάρμακο για τρεις ημέρες και στη συνέχεια συνέλεξαν σπερματικά υγρά, στα οποία προσδιόρισαν τα επίπεδα προσταγλανδινών E και F (PGE, PGF). Για ακόμη μια φορά τα αποτελέσματα έδειξαν την ανασταλτική ικανότητα της ασπιρίνης στη σύνθεση προσταγλανδινών. Πλέον ο μηχανισμός με τον οποίο δρούσε η

ασπιρίνη ήταν αδιαμφισβήτητος και σε αυτό βοήθησαν και άλλες μελέτες που είχαν συνδέσει τις προσταγλανδίνες E και F με την εμφάνιση πυρετού και φλεγμονής αντίστοιχα.

Οι πολύτιμες προσταγλανδίνες

Δεν θα μπορούσαμε να προχωρήσουμε βαθύτερα στην δράση της ασπιρίνης και τις χρήσεις της, χωρίς να αναφερθούμε στις προσταγλανδίνες. Οι προσταγλανδίνες είναι ορμόνες, που για πρώτη φορά απομονώθηκαν το 1935 σε σπερματικό υγρό, από τον Σουηδό γιατρό Ulf von Euler (1905 –1983, βραβείο Nobel 1970) και πήραν το όνομά τους από τον προστάτη, καθώς είχε αρχικά θεωρηθεί, πως εκεί μόνον παράγονται. Αργότερα βρέθηκε πως οι ορμόνες αυτές παράγονται σε πολλούς ιστούς του οργανισμού και σχεδόν σε όλα τα εμπύρνηνα κύτταρα.



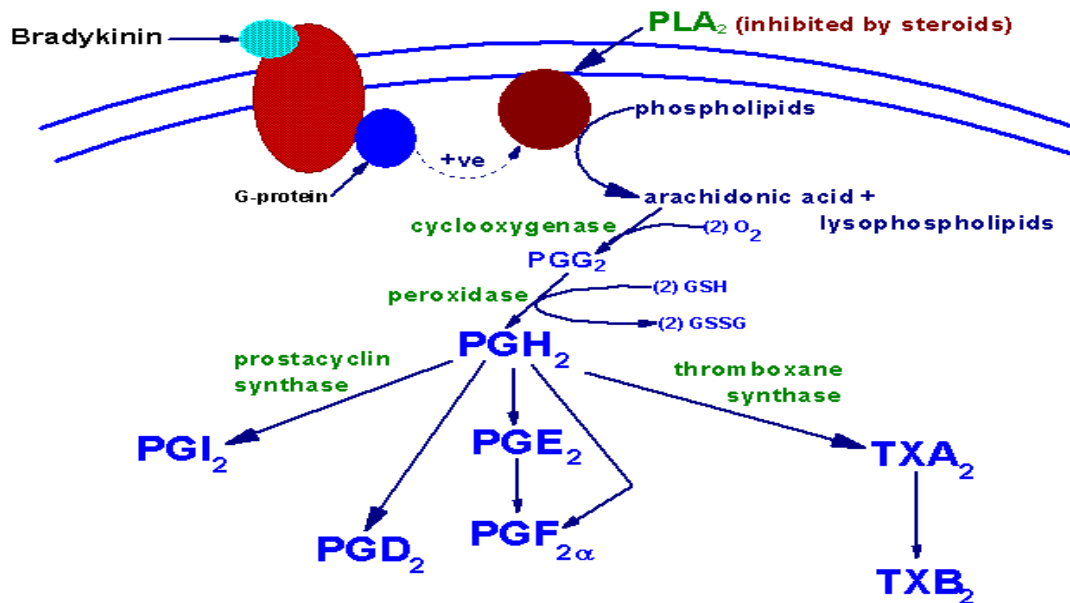
Η ομάδα των εικοσανοειδών περιλαμβάνει τις προσταγλανδίνες (PGs), τα θρομβοξάνια (TXs), τα λευκοτριένια (LTs) και τις λιποξίνες (LXs). Οι προσταγλανδίνες και τα θρομβοξάνια αποτελούν τα προστανοειδή.

Εικοσανοειδή		Βιολογική δράση
Προσταγλανδίνες	PGs	Φλεγμονή, πόνος, πυρετός, οίδημα, ρύθμιση της πίεσης: PGF(+), PGE (-), ανοσοκαταστολή, PGF: σύσπαση μήτρας, PGE: σύσπαση εγκύου μήτρας, χάλαση μη εγκύου μήτρας, PGF: βρογχόσπασμος, PGE: βρογχοδιαστολή.
Θρομβοξάνια	TXs	Συγκόλληση αιμοπεταλίων, αύξηση της πηκτικότητας του αίματος, αγγειοσυστολή
Λευκοτριένια	LTs	Αύξηση βρογχικών εκκρίσεων και αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών, χημειοτακτικοί παράγοντες των ουδετεροφίλων, βρογχόσπασμος
Λιποξίνες	LXs	Τερματισμός της φλεγμονώδους απόκρισης, ρύθμιση της πίεσης

Τα προστανοειδή (PGs και TXs) αποτελούνται από ακόρεστα λιπαρά οξέα με 20 άνθρακες, οξυγονούχες ομάδες και χαρακτηριστικούς πενταμελείς ή εξαμελείς δακτυλίους. Όπως έχει αποδειχθεί, τα προστανοειδή βιοσυντίθενται με την ενζυματική οξείδωση του αραχιδονικού οξέος (5,8,11,14-εικοσα-τετραενοϊκό οξύ, με όλους τους διπλούς δεσμούς cis), ενός ω-6 πολυακόρεστου C-20 (20:4) λιπαρού οξέος, το οποίο συμμετέχει στο σχηματισμό των κυτταρικών μεμβρανών με τη μορφή φωσφολιποειδών.

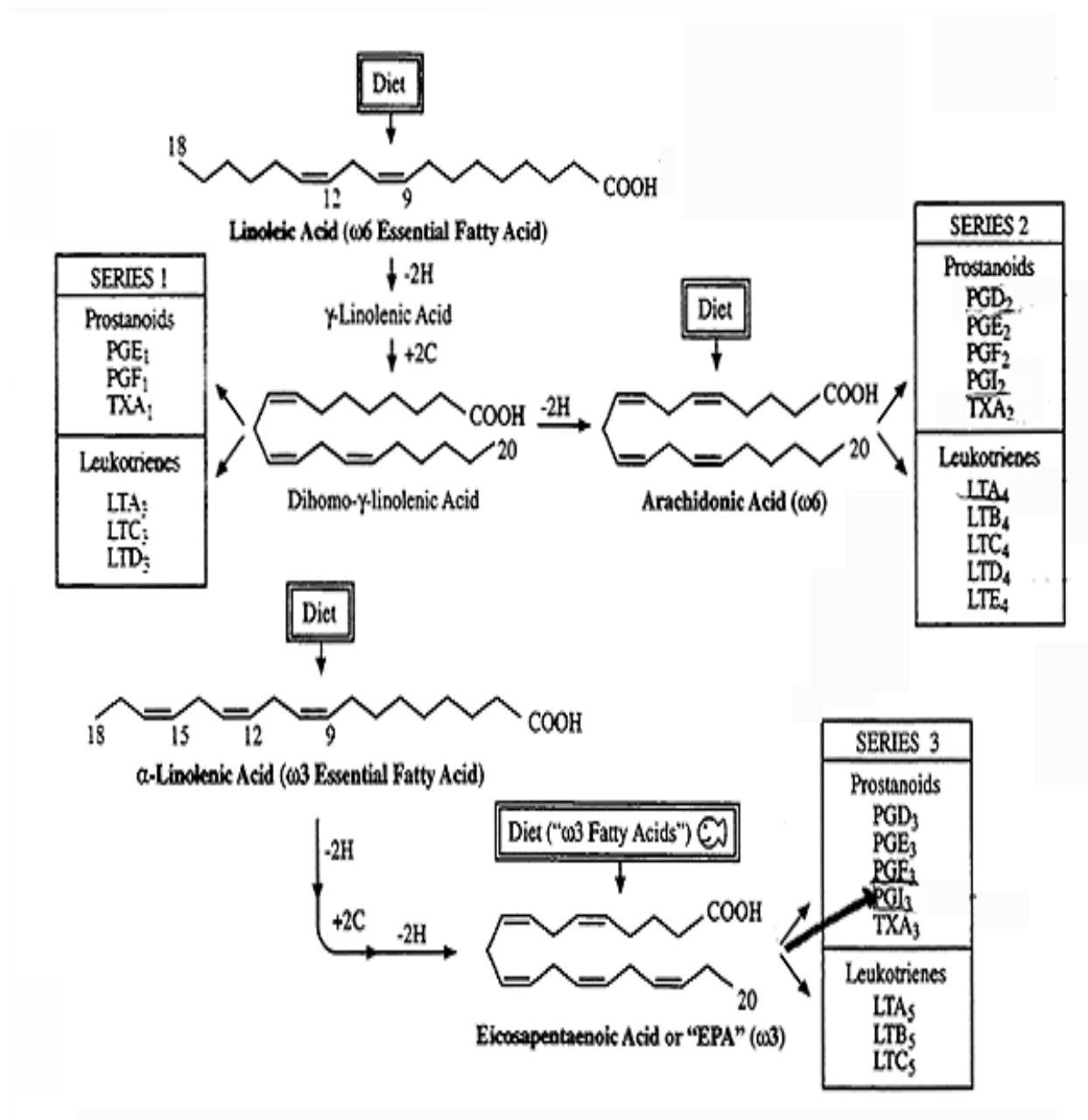
Οι προσταγλανδίνες εμπλέκονται σε διάφορες λειτουργίες του οργανισμού, όπως για παράδειγμα στη μετάδοση του πόνου στον εγκέφαλο, στη φλεγμονή και στη ρύθμιση της θερμοκρασίας, ενώ τα θρομβοξάνια εμπλέκονται σε μηχανισμούς συσσώρευσης αιμοπεταλίων και στη δημιουργία θρόμβων. Επίσης, πρέπει να αναφερθεί ότι επειδή οι προσταγλαδίνες είναι ενώσεις ασταθείς και με μικρό χρόνο ημιζωής, δρουν ως τοπικές ορμόνες (αυτόχθονα βιοδραστικά μόρια), δηλαδή η δράση τους είναι σχετικά τοπική. Παλαιότερα θεωρούσαν, ότι λόγω του λιπόφιλου χαρακτήρα τους περνούν τις κυτταρικές μεμβράνες με παθητική διάχυση, αλλά πλέον έχουν βρεθεί οι πρωτεΐνες μεταφοράς των προσταγλαδινών (MRP4, ABCC4 κ.α.)

Σε περίπτωση βλάβης μιας μεμβράνης, από τραυματισμό ή ισχαιμία για παράδειγμα, ελευθερώνονται φωσφολιποειδή, από τα οποία με τη δράση της φωσφολιπάσης-A₂ (PLA₂) παράγεται αραχιδονικό οξύ, το οποίο με τη σειρά του μετατρέπεται στα απαραίτητα προστανοειδή. Από τη στιγμή που το αραχιδονικό οξύ είναι διαθέσιμο, μπορεί να ακολουθήσει δυο βιολογικές οδούς: η μια οδός είναι αυτή των κυκλοοξυγενασών και η δεύτερη αυτή των λιποξυγενασών. Με την πρώτη οδό παράγονται οι προσταγλανδίνες, οι προστακυκλίνες και τα θρομβοξάνια, ενώ με τη δεύτερη οδό, παράγονται τα λευκοτριένια στα λευκοκύτταρα και τα μακροφάγα.



copyright 1996 M.W.King

SivaBiochem Homepage, <http://www.sivabio.50webs.com/eicosanoids.htm>



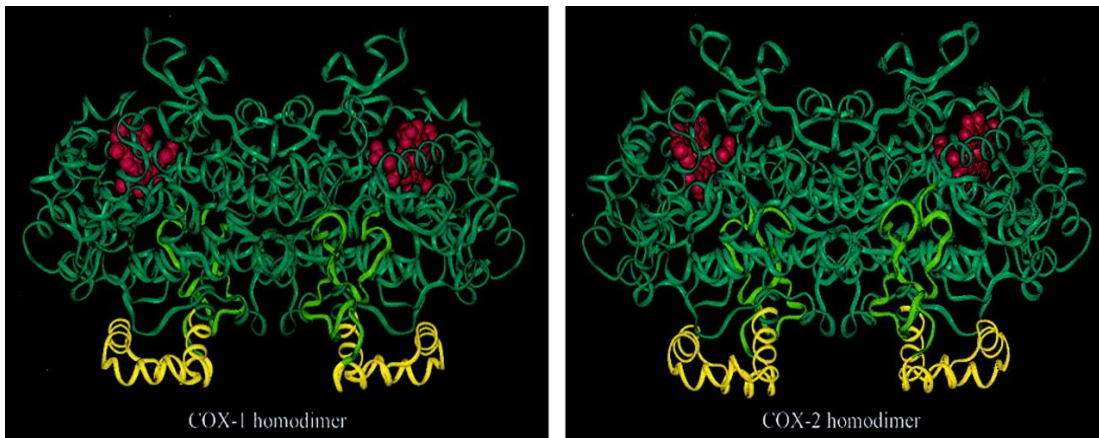
Η βιοσυνθετική πορεία των εικοσανοειδών.

Το αραχιδονικό οξύ είναι η πρόδρομη ένωση των εικοσανοειδών. Το κόκκινο κρέας και ο κρόκος του αυγού είναι πλούσια σε αραχιδονικό. Το αραχιδονικό οξύ είναι ω-6 λιπαρό οξύ, απαραίτητο για τον οργανισμό ή συντίθεται από το επίσης απαραίτητο λινολεϊκό οξύ. (Οι τρεις σειρές των εικοσανοειδών: Για τις προσταγλανδίνες PG και τα θρομβοξάνια TX ο αριθμός δίπλα στο όνομα δείχνει πόσους διπλούς δεσμούς έχει το μόριο εκτός των δακτυλίων. Για τα λευκοτριένια LT ο αριθμός δίπλα στο όνομα δείχνει πόσους διπλούς δεσμούς έχει το μόριο συνολικά). (Noel Sturm, 2016. College of Natural and Behavioral Sciences, California State University, Dominguez. Hills).

http://www.nbs.csudh.edu/chemistry/faculty/nsturm/CHE452/10_Arachidonic%20Acid%20Met.htm

Κυκλοοξυγενάση COX	Ενζυμική έκφραση	Βιολογική δράση	Αναστολείς COX
κυκλοοξυγενάση-1 COX-1	Σε όλα τα σωματικά κύτταρα, εξαιρουμένων των ερυθρών αιμοσφαιρίων	Αίσθημα πόνου, συσσωμάτωση αιμοπεταλίων, προστασία του γαστρεντερικού. Στους νεφρούς αποβολή ιόντων Na ⁺ και νερού	Ασπιρίνη και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη NSAIDs
Κυκλοοξυγενάση-2 COX-2	Επάγεται από αυξητικούς παράγοντες, νευροδιαβιβαστές, φλεγμονώδεις κυτοκίνες, οξειδωτικό στρες, τραυματισμούς. Απουσία φλεγμονής εκφράζεται στους νεφρούς, τον εγκέφαλο, το έντερο, το θύμο.	Επάγεται από τη φλεγμονή, τον πόνο, τον πυρετό, κακοήθειες. Η COX-2 ρυθμίζει μέσω της PGE ₂ την πλαστικότητα και την αποτελεσματικότητα των νευρικών συνάψεων (Προσυναπτικοί μηχανισμοί τροποποιούν τη συναπτική αποτελεσματικότητα και τη συναπτική διαβίβαση).	Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη NSAIDs, επιλεκτικοί αναστολείς της COX-2 (ροφεκοξίμπη, σελεκοξίμπη, ετορικοξίμπη)
Κυκλοοξυγενάση-3 COX-3	Απουσία φλεγμονής εκφράζεται στον εγκέφαλο, την καρδιά.	Αίσθημα πόνου, δεν επάγεται από τη φλεγμονή	Ακεταμινοφαίνη, μερικά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη.

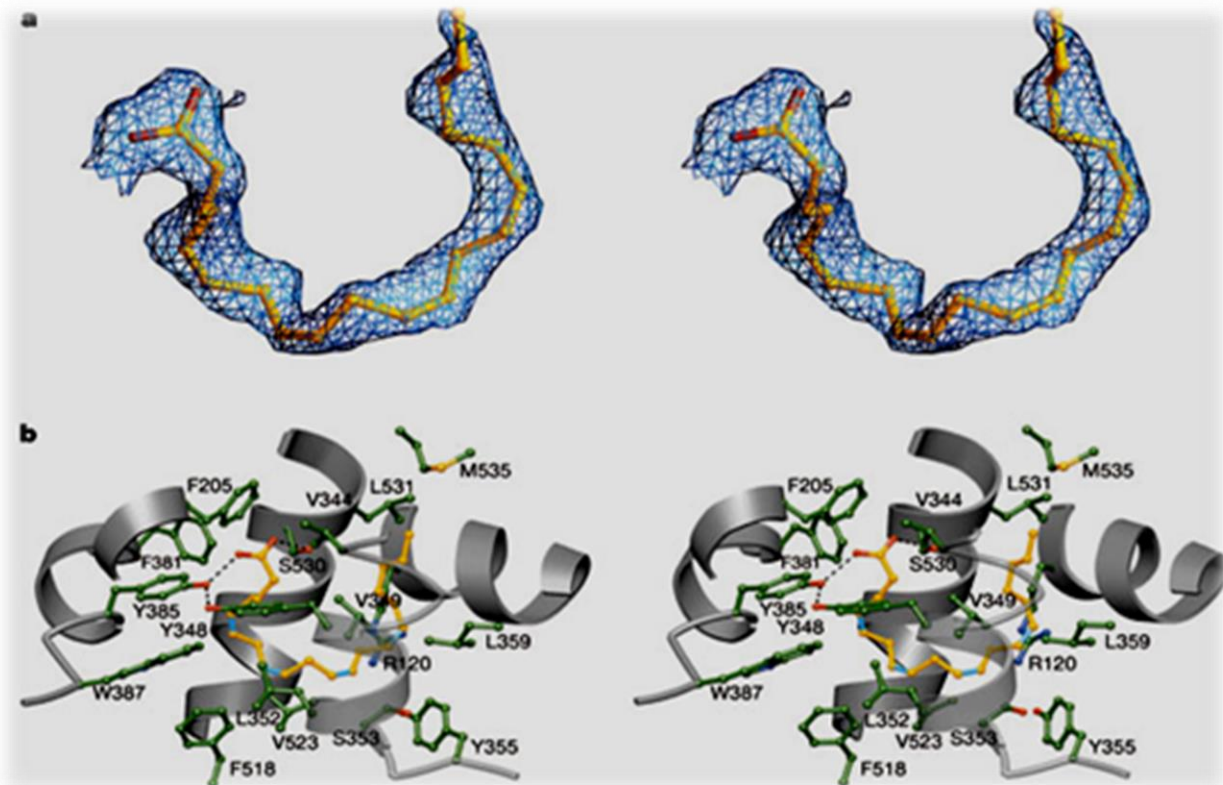
Η πολυσυζητημένη ασπιρίνη οφείλει τη δράση και την αποτελεσματικότητά της στις COX-1 και COX-2. Η COX-1 παράγει το βασικό και απαραίτητο επίπεδο προσταγλανδινών για τον οργανισμό (baseline level) και βιοσυντίθεται συνεχώς στο στομάχι, στα αιμοφόρα αγγεία, στα αιμοπετάλια και σε τμήματα των νεφρών. Στους ανθρώπους αλλά και σε άλλα είδη οι μελέτες έχουν δείξει, ότι η COX-1 παράγεται καθ' όλη τη γαστρεντερική οδό. Προσταγλανδίνες, όπως η PGE₂ και η PGI₂ που παράγονται από την COX-1 επιδεικνύουν κυτταροπροστατευτική δράση στο βλεννογόνο του γαστρεντερικού μειώνοντας τα επίπεδα έκκρισης του γαστρικού οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα του γαστρικού βλεννογόνου, αυξάνοντας την ροή αίματος στο βλεννογόνο και προκαλώντας την απελευθέρωση παχύρρευστης βλέννης. Αντίθετα, η COX-2 βρίσκεται σε λίγα όργανα, όπως στον εγκέφαλο και σε τμήματα των νεφρών. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι μόνιμα εκφραζόμενη COX-2 παίζει ρόλο στην αναπαραγωγή, την ρινική φυσιολογία, την οστική απορρόφηση και τη νευροδιαβίβαση. Αυτό που κάνει την COX-2 να ξεχωρίζει, είναι ότι παράγεται σε πολλά κύτταρα και ιστούς κατόπιν διέγερσης (π.χ. σε περίπτωση βλάβης ιστού ή φλεγμονής), από διαμεσολαβητές της φλεγμονής, όπως οι λιποπολυσακχαρίτες και η ιντερλευκίνη-1. Ο δυο ισομορφές της COX παρουσιάζουν μεγάλη αμινοξική ομολογία της τάξης του 60% και αποτελούνται από σχεδόν ίδιο αριθμό αμινοξέων, 602 αμινοξέα για την COX-1 και 604 για την COX-2.



Κρυσταλλοδομές: αριστερά COX-1 προβάτου και δεξιά COX-2 ποντικού (πηγή: Protein Data Bank file 1PRH και file file COX5 αντίστοιχα). Με κίτρινο χρώμα τα σημεία σύνδεσης της COX με τη μεμβράνη, με κόκκινο οι δακτύλιοι της αίμης.

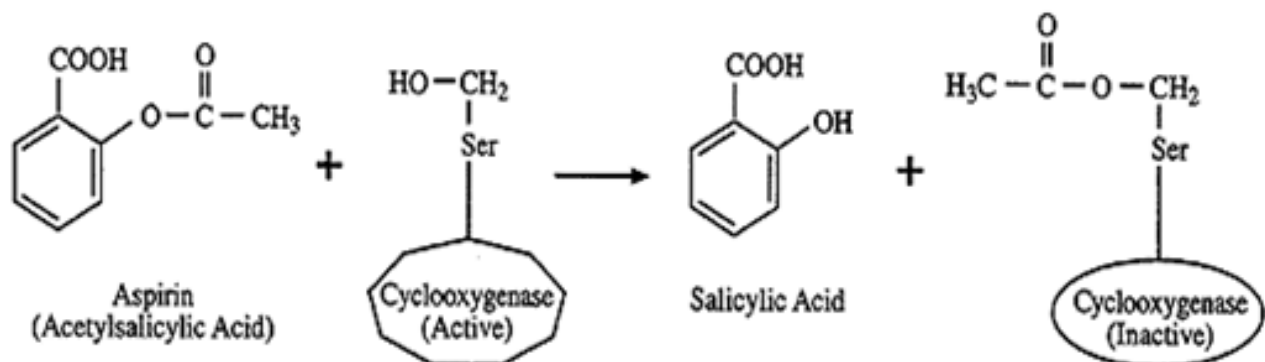
Σήμερα είναι γνωστό ότι η φαρμακολογική δράση της ασπιρίνης σχετίζεται με την αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2), ενώ στην αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1) οφείλονται ανεπιθύμητες δράσεις της στο γαστρεντερικό και οι αντιαιμοπεταλιακές της ιδιότητες. Άρα η επιλεκτική αναστολή μόνον της COX-2 θα είχε όλα τα πλεονεκτήματα, χωρίς τα προβλήματα, που προκαλεί η αναστολή της COX-1. Η κυκλοοξυγενάση απαντάται στον αυλό των μεμβρανών του ενδοπλασματικού δικτύου μέσα στο κυτταρόπλασμα καθώς και στην πυρηνική μεμβράνη. Όλα τα κύτταρα των θηλαστικών, εξαιρουμένων των ερυθρών αιμοσφαιρίων, παράγουν προσταγλανδίνες. Η έκφραση της κυκλοοξυγενάσης επάγεται από κυτταροκίνες, μιτογόνα, καρκινογόνα, ενδοτοξίνες ανάλογα με το είδος του κυτταρικού τύπου. Δομικά το ένζυμο είναι ομοδιμερές. Κάθε μονομερές έχει μοριακή μάζα 70 kDa, φέρει ένα δακτύλιο αίμης και δύο ενεργά κέντρα, ένα για κάθε μία από τις ενζυμικές αντιδράσεις που καταλύει το ένζυμο. Η COX καταλύει δύο διαφορετικές και διαδοχικές αντιδράσεις. Η πρώτη είναι αντίδραση προσθήκης οξυγόνου στο υπόστρωμα του αραχιδονικού οξέος, που έχει έναν μόνο ασύμμετρο άτομο άνθρακα, ώστε να συντεθεί η προσταγλανδίνη PGG₂, που φέρει 5 ασύμμετρα άτομα άνθρακα (ασύμμετρη σύνθεση). Η κυκλοοξυγενάση στην πρώτη αντίδραση, δρα σαν ενδοϋπεροξειδική συνθάση, καταλύοντας τη σύνθεση του ενδοϋπεροξειδικού δακτυλίου της εξαιρετικά ασταθούς προσταγλανδίνης PGG₂. Η κατάλυση αυτή σχετίζεται με το ένα ενεργό κέντρο, που βρίσκεται «κρυμμένο» μέσα στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου ή την πυρηνική μεμβράνη. Στο ενεργό κέντρο γύρω από το αραχιδονικό όλες οι ομάδες είναι υδρόφοβες. Στο άλλο άκρο του ενζύμου, που δρα σαν υπεροξειδάση POX, βρίσκεται το δεύτερο ενεργό κέντρο, το οποίο προσδένει την προσταγλανδίνη PGG₂ αμέσως μετά τη σύνθεσή της από το πρώτο ενεργό κέντρο, διασπά την υπεροξειδική ομάδα -O-O-, ανάγοντάς την PGG₂ προς προσταγλανδίνη PGH₂. Κάθε μονομερές της κυκλοοξυγενάσης έχει δύο ενεργά κέντρα, η καταλυτική δράση όμως εκφράζεται μόνον, όταν το ένζυμο είναι διμερές. Επίσης αν και είχε θεωρηθεί ότι δύο υπομονάδες της κυκλοοξυγενάσης είναι ενεργές ταυτόχρονα, πρόσφατες εργασίες δείχνουν, ότι η πρόσδεση του υπόστρωματος (αραχιδονικό 20:4Δ5, 8, 11, 15), που απελευθερώνεται με την δράση της φωσφολιπάσης A2 από την C2 της φωσφολιπιδικής μεμβράνης ή του αναστολέα στο ένα ενεργό κέντρο της μίας υπομονάδας της κυκλοοξυγενάσης, αποκλείει την πρόσδεση ενός

άλλου μορίου στην άλλη υπομονάδα. Το καταλυτικό κέντρο της COX είναι ομόλογο των καταλυτικών κέντρων άλλων ανθρώπινων υπεροξειδασών, όπως πχ της μυελούπεροξειδάσης.

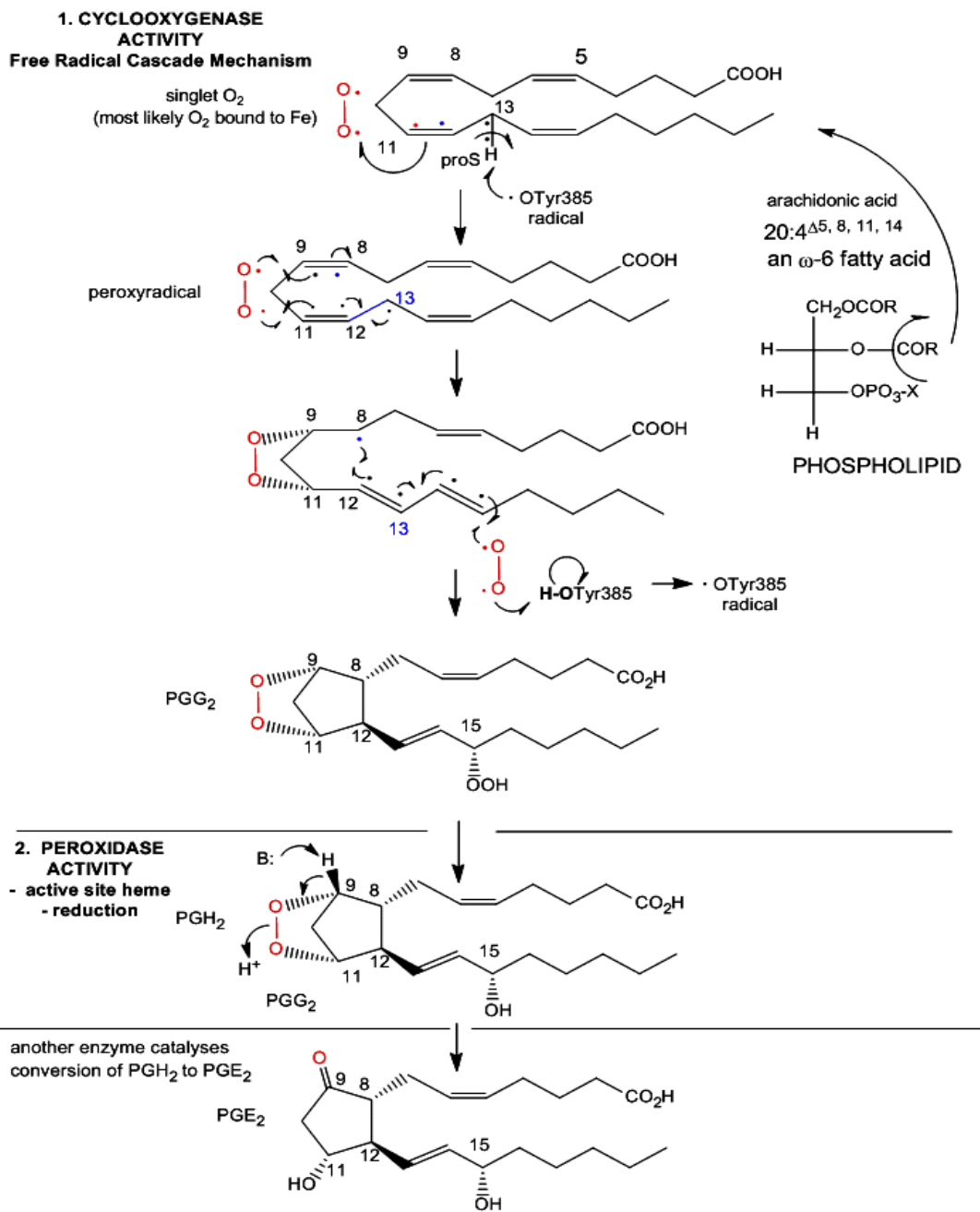


a. Χάρτης ηλεκτρονιακής πυκνότητας του αραχιδονικού και της προσταγλανδίνης PGH2.

b. Αραχιδονικό (πράσινο χρώμα) και προσταγλανδίνη PGH2 (κίτρινο χρώμα) συνδεδεμένα στο ενεργό κέντρο της αγρίου τύπου COX-2. Παρατηρήστε τη στερεοδομή καθώς και πως συστρέφεται το αραχιδονικό (20:4Δ5, 8, 11, 15), με τους τέσσερις cis- διπλούς δεσμούς του. (JR Kiefer, J L Pawlitz, KT. Moreland et al. Arachadonic Acid Bound to the Active Site of Mouse Cyclooxygenase, Nature 405, 97-101, 2000.)

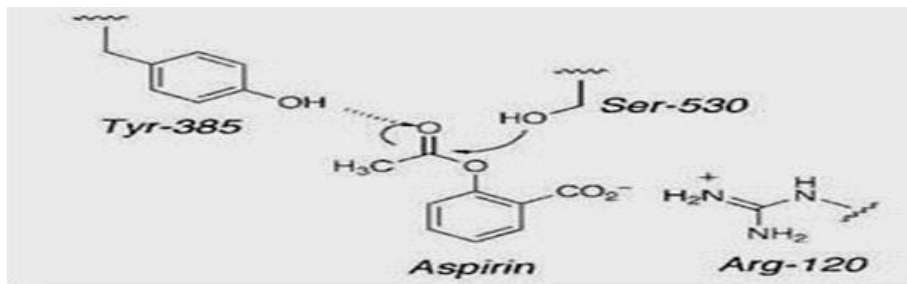


Cyclooxygenase (COX) : A Bifunctional Enzyme

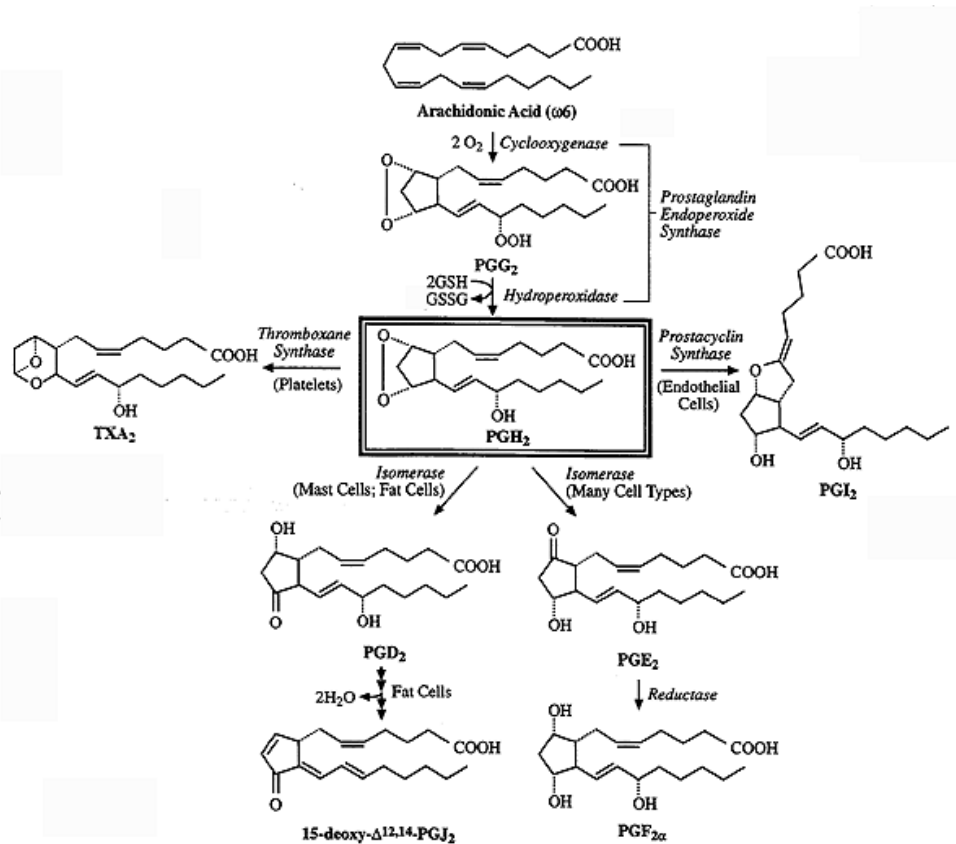


Ο καταλυτικός μηχανισμός της κυκλοξυγενάσης περιλαμβάνει ελεύθερες ρίζες. Όταν το πολυακόρεστο αραχιδονικό οξύ συνδέεται με το ενεργό κέντρο της κυκλοξυγενάσης σχηματίζει ετεροπολικό δεσμό με την αργινίνη Arg-120 μέσω του καρβοξυλίου, δεσμό υδρογόνου με την τυροσίνη Tyr-355 και αποκτά σχήμα Γ γύρω από την τυροσίνη Tyr-385, ώστε να εισέλθει στο ενεργό κέντρο.

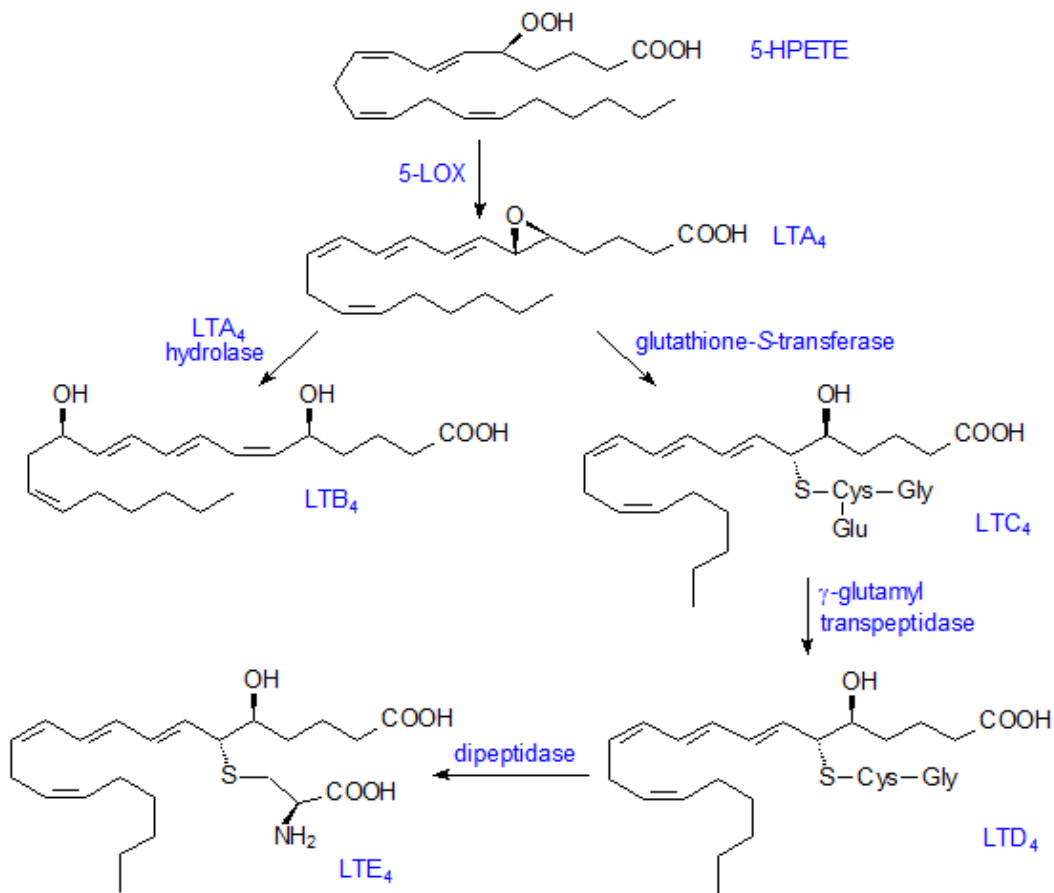
Το ενεργό κέντρο της κυκλοοξυγενάσης αποτελείται από 24 αμινοξέα. Στα δύο ισοένζυμα COX-1 και COX-2 τα ενεργά κέντρα διαφέρουν μόνο κατά ένα αμινοξύ (ισολευκίνη Ile-523 έναντι βαλίνης Val-523). Οι περισσότεροι αναστολείς της κυκλοοξυγενάσης συνδέονται με τρία αμινοξέα: την αργινίνη Arg-120, με το γλουταμικό Glu-524 και την τυροσίνη Tyr-355, αλλά η αλληλεπίδραση και με άλλα αμινοξέα (προλίνη Pro-86, ισολευκίνη Ile-89, λευκίνη Leu-93, βαλίνη Val-116) είναι επίσης σημαντική. Η πρόσβαση στο ενεργό κέντρο της κυκλοοξυγενάσης, όπως έχει δειχθεί από κρυσταλλοδομές, είναι δυνατή μόνο μέσω ενός «διαδρόμου» λιπόφιλων αμινοξέων, μήκους 25 Å. Η διατήρηση της αργινίνης Arg-385 και η προστασία της από μεταλλάξεις είναι σημαντική για την καταλυτική δράση της κυκλοοξυγενάσης.



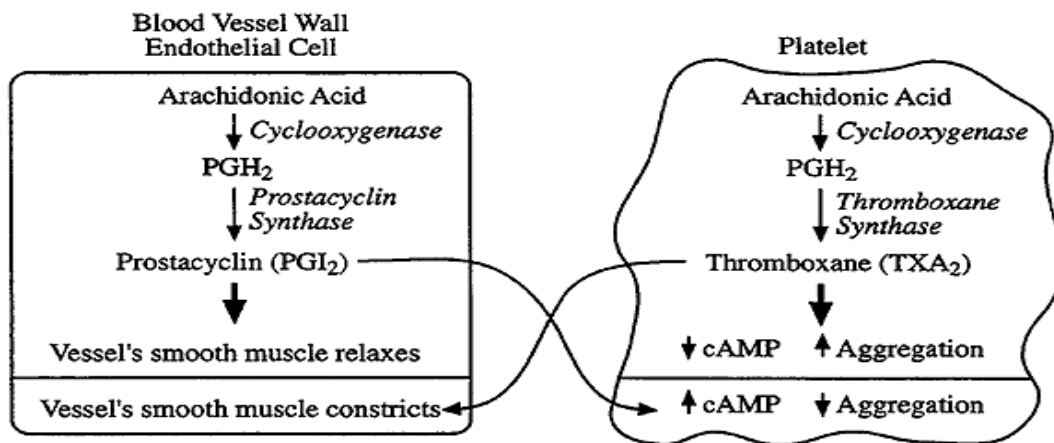
Πιθανός μηχανισμός της ακετυλίωσης της COX-1 από την ασπιρίνη. Σχηματίζεται ιοντικός δεσμός με την Arg-120, που στερεοχημικά βρίσκεται κοντά στη Ser-530 που ακετυλιώνεται. Ο δεσμός υδρογόνου στην Tyr-385 σταθεροποιεί την μεταβατική κατάσταση για την ακετυλίωση της σερίνης. Ανάλογα ακετυλιώνεται και η Ser-516 της COX-2.



Βιοσύνθεση προσταγλανδινών και θρομβοξανίων από το αραχιδονικό οξύ.



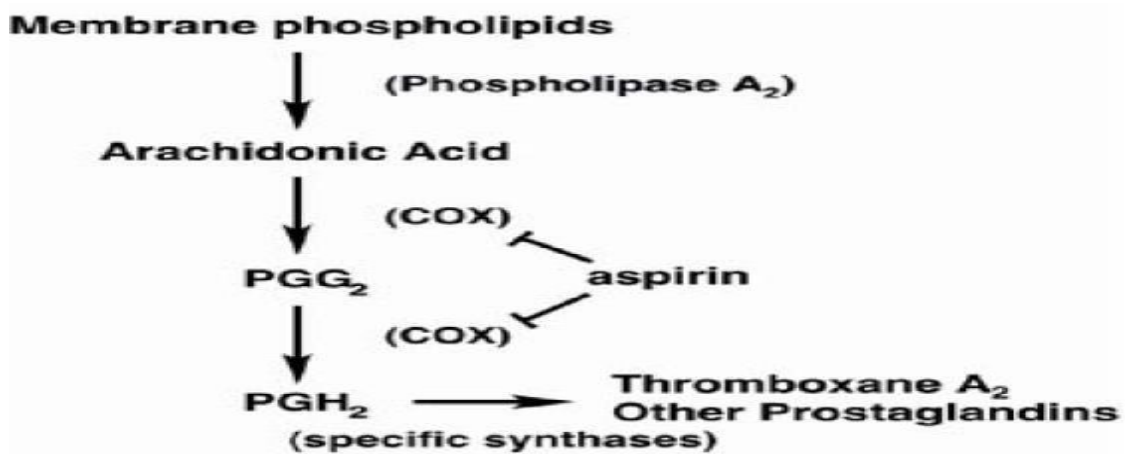
Βιοσύνθεση των λευκοτριενίων αραχιδονικό οξύ (5-HEPETE) με τη δράση της 5-λιποξυγενάσης (5-LOX).
 (American Oil Chemists' Society (AOCS. Lipid Library. http://aocs.files.cmp-plus.com/LipidsLibrary/images/ImportedImages/lipidlibrary/Lipids/eic_leuk/Figure1.png)



Η λεπτή ισορροπία μεταξύ της συσσώρευσης ή μη των αιμοπεταλίων και της συστολής / διαστολής των αγγείων.

Στις φλεγμονώδεις καταστάσεις παρατηρείται μια δραματική αύξηση της COX-2, ενώ το mRNA και η δραστικότητα της COX-1 μένουν σταθερά. Μέσω της οδού της COX-2 παράγονται προσταγλανδίνες, όπως η PGE₂ και η PGI₂, οι οποίες επιτείνουν τον βαθμό της φλεγμονής, που έχει ξεκινήσει από την ισταμίνη και τη βραδυκίνη, προκαλώντας οίδημα και αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας. Η θερμοκρασία του σώματος ρυθμίζεται στον υποθάλαμο. Όταν ένα πυρετογόνο αυξήσει τη βιοσύνθεση της PGE₂, αυτή δρα στον υποθάλαμο και προκαλεί αύξηση της θερμοκρασίας του σώματος - δηλαδή πυρετό. Μείζονα ενδογενή πυρετογόνα είναι οι ιντερλευκίνες (IL-1 και IL-6). Επίσης, η PGE₂ εμπλέκεται στη μεταγωγή του πόνου, όπως και η PGD₂, δρώντας στους περιφερικούς αισθητικούς νευρώνες και σε κεντρικά σημεία στον εγκέφαλο και την σπονδυλική στήλη.

Όπως είχε διαπιστώσει πολύ σωστά ο Vane, η ασπιρίνη δρα αναστέλλοντας τις προσταγλανδίνες. Στην πραγματικότητα, η ασπιρίνη δρα αναστέλλοντας τις κυκλοοξυγενάσες COX-1 και COX-2, με αποτέλεσμα να μην παράγονται προσταγλαδίνες και θρομβοξάνια. Ο τρόπος με τον οποίο η ασπιρίνη αναστέλλει τη δράση των COX, είναι με την ακετυλίωση μιας σερίνης στο ενεργό κέντρο των ενζύμων (Ser-530 για την COX-1 και Ser-516 για την COX-2). Η ακετυλίωση αυτή απενεργοποιεί τις COX καθώς αλλάζει τη στερεοχημεία του μορίου και δεν επιτρέπει στο αραχιδονικό οξύ να προσδεθεί, ώστε να γίνει η οξειδωσή του προς προσταγλανδίνες και τα άλλα εικοσανοειδή.



...συνεχίζεται στο επόμενο τεύχος

Η ΒΑΛΙΤΣΑ

Όπως μια βαλίτσα που πολύ
χρησιμοποιήθηκε,
με φαγωμένες γωνιές,
ζουλιγμένη ράχη,
μια βασανισμένη βαλίτσα, κουρασμένη
από τα βάρη και τις αλλαγές.

Ξεθωριασμένη, γεμάτη
ετερόκλητα αντικείμενα.

Να την ξεκλειδώσουν προσπάθησαν με κλειδιά
που δεν ταίριαζαν,
να την κλείσουν ασφυκτικά πιέζοντάς την,
ενώ ξεχείλιζε.

Σφυρίγματα τραίνων, καπνιά των πλοίων,
αναφιλητά,
βροχές, σιωπές, ίλιγγοι,
διαμαρτυρίες και κραδασμοί,
- όλα μια σκόνη βρώμικη, σκληρή πάνω στο πετσί της,
ένας δαίδαλος γρατζουνιές.
Μια μέρα θα πεταχτεί στα σκουπίδια
- άχρηστο στον ευρόντα το περιεχόμενο:
όνειρα, μνήμες και κρίματα – ολόκληρη
η ζωή μου.

Λένα Παππά (Αθήνα 1932 -).

“Καθ’ οδόν”, Οι Εκδόσεις των Φίλων, Αθήνα 1973.