

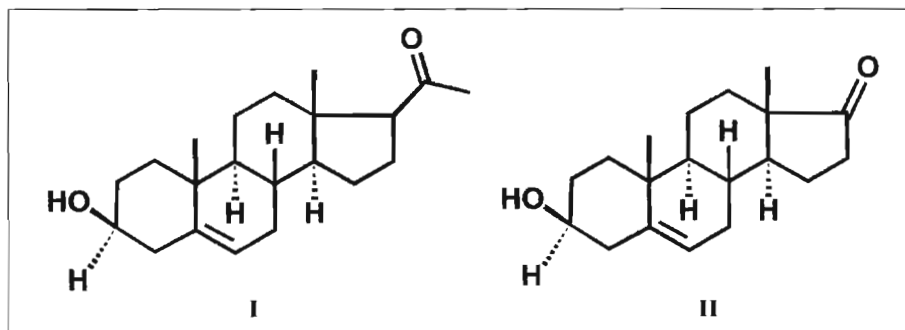
## Στεροειδή και κεντρικό νευρικό σύστημα

Θεοδώρα Καλογεροπούλου

Κύρια Ερευνήτρια στο Ινστιτούτο Οργανικής  
και Φαρμακευτικής Χημείας του ΕΙΕ

### ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι πρώτες έρευνες στο πεδίο των νευροστεροειδών πραγματοποιήθηκαν από τον Hans Selye το 1941, όταν ανακάλυψε τις ταχύτατες και αντιστρεπτές κατασταλτικές ιδιότητες μιας συγκεκριμένης κατηγορίας στεροειδών. Συγκεκριμένα, ο Selye διαπίστωσε ότι η προγεστερόνη και η δεϋδροεπιανδροστερόνη, όπως και πολλοί μεταβολίτες τους, εμφάνιζαν υπνωτική και αναισθητική δράση.



Σχήμα 1. Πρεγνενολόνη (P, I) και Δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA, II)

Ο όρος **νευροστεροειδή** εισήχθη το 1987, από τους Etienne Baulieu και Paul Robel, οι οποίοι με πειράματα σε επίμυες διαπίστωσαν ότι μετά την αφαίρεση των επινεφριδίων, τα οποία αποτελούν τους κυριότερους αδένες παραγωγής και έκκρισης στεροειδών ορμονών, οι συγκεντρώσεις των στεροειδών προγεστερόνη, δεϋδροεπιανδροστερόνη και πρεγνενολόνη ήταν πολύ μεγαλύτερες στον εγκέφαλο των επιμύων απ' ό,τι στο αίμα. Η διαπίστωση αυτή οδήγησε στο συμπέρασμα ότι τα παραπάνω στεροειδή βιοσυντίθενται στον εγκέφαλο.

Τα νευροστεροειδή είναι δυνατό να ταξινομηθούν σε δύο υποκατηγορίες: τα νευροδραστικά και τα νευροαδρανή νευροστεροειδή.

**Νευροδραστικά στεροειδή** είναι εκείνα τα στεροειδή, τα οποία εκδηλώνουν δράση στους νευρικούς ιστούς, ανεξάρτητα από το αν βιοσυντίθενται στον εγκέφαλο ή σε ενδοκρινικούς ιστούς.

**Νευροαδρανή στεροειδή** είναι εκείνα τα οποία βιοσυντίθενται στον εγκέφαλο, αλλά δεν εμφανίζουν δράση στους νευρικούς ιστούς.

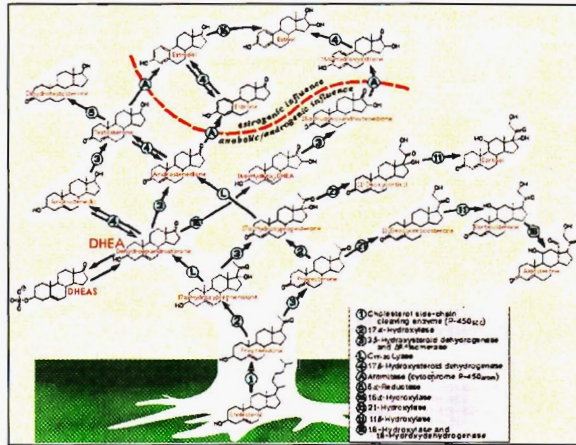
## **ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ**

Η πρόδρομη ένωση όλων των νευροστεροειδών καθώς και των κλασικών στεροειδών ορμονών είναι η χοληστερόλη, η οποία βιοσυντίθεται στα επινεφρίδια. Λόγω της μεγάλης λιποφιλικότητάς τους, οι στεροειδείς ορμόνες, παρά το γεγονός ότι εκκρίνονται από τα επινεφρίδια και τους γεννητικούς αδένες, διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό (ΑΕΦ) και εμφανίζουν δράση στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα (ΚΝΣ). **Τα νευροστεροειδή εμφανίζουν και αυτά κεντρική δράση, όμως τόσο η απελευθέρωσή τους όσο και η κυκλοφορία τους στο ΚΝΣ πραγματοποιούνται ανεξάρτητα από τους περιφερειακούς αδένες έκκρισης των στεροειδών ορμονών.**

Το πρώτο στάδιο που λαμβάνει χώρα κατά τη βιοσύνθεση των νευροστεροειδών είναι η μεταφορά της χοληστερόλης από την εξωτερική στην εσωτερική πλευρά της μιτοχονδριακής μεμβράνης, μεταφορά που πραγματοποιείται με τη βοήθεια μιας ετερολιγομερικής πρωτεΐνης που εντοπίζεται στην εξωτερική πλευρά της μεμβράνης.

Το δεύτερο στάδιο περιλαμβάνει την αποικοδόμηση της πλευρικής αλυσίδας της χοληστερόλης, η οποία οδηγεί αρχικά στο σχηματισμό της προεγνεολόνης και στη συνέχεια της δεϋδροεπιανδροστερόνης. Οι δύο αυτές ενώσεις αποτελούν τα πρώτα νευροστεροειδή που απομονώθηκαν (Σχήμα 2).

Βιοχημικές μελέτες έδειξαν ότι για τη μετατροπή της χοληστερόλης σε προεγνενολόνη είναι απαραίτητη η παρουσία του ενζυμικού κυτοχρώματος P450sc, το οποίο εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια όλων των κυττάρων των αδένων που παράγουν τις στεροειδείς ορμόνες. Το γεγονός αυτό όμως δεν αποδεικνύει ότι τα νευροστεροειδή βιοσυντίθενται στον εγκέφαλο.



Σχήμα 2: Βιοσύνθεση στεροειδών από χοληστερόλη

Μελέτες ανοσοϊστοχημείας έδειξαν ότι στη βιοσύνθεση των νευροστεροειδών, εκτός από το κυτόχρωμα P450sc, συμμετέχει το ένζυμο αναγωγή της ανδρενοδοξίνης και η πρωτεΐνη ανδρενοδοξίνη, η οποία εντοπίζεται στα μιτοχόνδρια των εγκεφαλικών κυττάρων βοοειδών.

Παράλληλα, μετά από πειράματα τα οποία πραγματοποιήθηκαν σε καλλιέργειες γλοιακών κυττάρων, τα οποία αποτελούνται από ολιγοδενδροκύτταρα και αστροκύτταρα, διαπιστώθηκε η ύπαρξη του κυτοχρώματος P450sc.

Επιπλέον, οι μελέτες αυτές απέδειξαν ότι το κυτόχρωμα P450sc εντοπίζεται και στη λευκή ουσία του εγκεφάλου, η οποία αποτελείται από νευρικές ίνες που συμμετέχουν στο περιβλήμα της μυελίνης. Οι προηγούμενες παρατηρήσεις οδηγούν στο συμπέρασμα ότι η βιοσύνθεση των νευροστεροειδών λαμβάνει χώρα στα νευρικά κύτταρα, τα οποία παράγουν τη μυελίνη και ονομάζονται ολιγοδενδροκύτταρα.

Μελέτες, στις οποίες πειραματόζωα είχαν υποβληθεί σε εκτομή των επινεφριδίων και των γεννητικών αδένων, έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις της προεγνενολόνης και της δεϋδροεπιανδροστερόνης ήταν ιδιαίτε-

ρα αυξημένες στον εγκέφαλο των επιμύων, γεγονός που αποδεικνύει ότι τόσο η βιοσύνθεση όσο και η κυκλοφορία των εν λόγω ενώσεων είναι ανεξάρτητη από τους περιφερικούς ενδοκρινικούς αδένες. Οι ίδιες μελέτες έδειξαν ότι τα νευροστεροειδή απαντώνται τόσο σε ελεύθερη μορφή όσο και υπό τη μορφή εστέρων του θειικού οξέος καθώς και λιπαρών οξέων.

## ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

### Υποδοχείς του νευρικού συστήματος

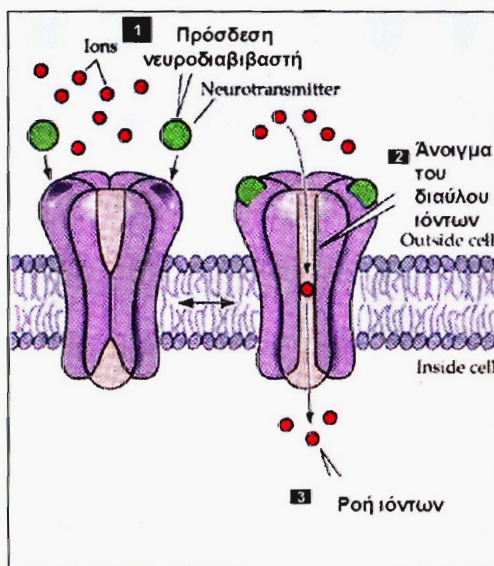
Οι υποδοχείς του νευρικού συστήματος (ΝΣ) ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

**A.** Υποδοχείς οι οποίοι όταν ενεργοποιηθούν, όταν δηλαδή συνδεθούν με τον κατάλληλο νευρομεταβιβαστή, προκαλούν τη διάνοιξη ιοντικών διαύλων (Σχήμα 3) και

**B.** Υποδοχείς των οποίων η ενεργοποίηση προκαλεί το σχηματισμό βιοδραστικών μικρών μορίων που συμμετέχουν σε διάφορες ενδομοριακές διεργασίες. Οι κυριότεροι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας είναι οι συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες, υποδοχείς (Σχήμα 4).

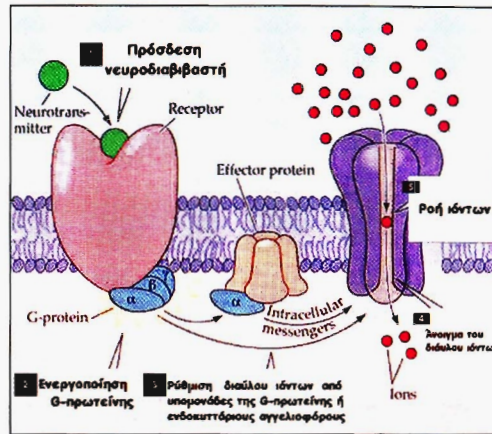
### Κατηγορίες συνάψεων

Ανεξάρτητα από το γεγονός ότι στις κυτταρικές μεμβράνες όπως και στον εξωκυτταρικό χώρο υπάρχει ηλεκτρική ουδετερότητα, στους νευρώνες πα-



Σχήμα 3: Ιοντότροποι ιοντικοί δίαυλοι

ρατηρείται πλεόνασμα αρνητικού φορτίου στο εσωτερικό της κυτταρικής μεμβράνης, με αποτέλεσμα το δυναμικό ηρεμίας τους να είναι αρνητικό, με εύρος τιμών από  $-60$  ως  $-90$  mV, ανάλογα με το μέγεθος του κυττάρου. Η σύνδεση των νευρομεταβιβαστών με τους κατάλληλους υποδοχείς προκαλεί αλλαγές στη διαμόρφωση της μετασυναπτικής μεμβράνης, μεταβάλλοντας τη διαπερατότητά της ως προς διάφορα ιόντα.



Σχήμα 4: Μεταβολοτρόποι ιοντικοί διάυλοι

Τα δεδομένα αυτά καταδεικνύουν ότι στο ΚΝΣ η μετάδοση των ερεθισμάτων με τη μορφή ώσεων οφείλεται ουσιαστικά σε μετάδοση ηλεκτρικής ενέργειας λόγω των πρόσκαιρων ηλεκτρικών μεταβολών (μεταβολές στις συγκεντρώσεις των ιόντων) που πραγματοποιούνται στη μεμβράνη του μετασυναπτικού κυττάρου.

Οι αλλαγές στη διαπερατότητα της μετασυναπτικής μεμβράνης προκαλούν μεταβολή στο μεμβρανικό δυναμικό, με αποτέλεσμα είτε την αύξηση της διεγερσιμότητας του μετασυναπτικού κυττάρου (διεγερτικές συνάψεις) είτε την αναστολή της διεγερσιμότητάς του (ανασταλτικές συνάψεις).

### Υποδοχείς GABA

Τα νευροστεροειδή επιδρούν αλλοστερικά στον υποδοχέα GABA<sub>A</sub> και στους υποδοχείς γλουταμινικού (NMDA, καϊνικού και AMPA), μουσκαρινικών, σεροτονίνης, γλυκίνης και σίγμα υποδοχείς.

Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) είναι ο κυριότερος ανασταλτικός νευρομεταβιβαστής του ΚΝΣ και βιοσυντίθεται, ενζυμικά, από το γλουταμικό οξύ με την επίδραση της γλουταμινικής αποκαρβοξυλάσης. Ο

νευρομεταβιβαστής GABA εμπλέκεται σε πλήθος φυσιολογικών μηχανισμών, ενώ η λειτουργία του μεγαλύτερου μέρους των νευρικών κυττάρων είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με την παρουσία και τη δράση του. Το GABA ενεργοποιεί τρεις διαφορετικούς τύπους υποδοχέων: τον GABA<sub>A</sub>, τον GABA<sub>B</sub> και τον GABA<sub>C</sub>.

Οι υποδοχείς GABA<sub>A</sub> διαθέτουν διάυλο ιόντων χλωρίου και γι' αυτό κατά τη σύνδεσή τους με το νευρομεταβιβαστή GABA προκαλούν μεταβολή στη διαπερατότητα της μετασυναπτικής μεμβράνης ως προς τα ιόντα αυτά. Συγκεκριμένα, παρατηρείται αυξημένη εισροή ιόντων χλωρίου στο κύτταρο, με αποτέλεσμα τη μεγαλύτερη συσσώρευση αρνητικού φορτίου στην εσωτερική πλευρά της μετασυναπτικής μεμβράνης.

Η κατάσταση αυτή, στην οποία περιέρχεται το μετασυναπτικό κύτταρο, ονομάζεται *υπερπόλωση* και αποτελεί το κυριότερο φαινόμενο που παρατηρείται στις ανασταλτικές συνάψεις. Η υπερπόλωση παρεμποδίζει τη μετάδοση της νευρικής ώσης.

Μελέτες κλωνισμού έδειξαν ότι οι υποδοχείς GABA<sub>A</sub> εμφανίζουν μεγάλη δομική ποικιλία λόγω της παρουσίας διαφόρων υπομονάδων, οι οποίες προέρχονται από μία εκ των πέντε διαφορετικών οικογενειών ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\rho$ ). Τα γονίδια, τα οποία κωδικοποιούν την κάθε υπομονάδα, είναι:

**6** γονίδια για την  $\alpha$ - υπομονάδα ( $\alpha$  1-6)

**4** γονίδια για την  $\beta$ - υπομονάδα ( $\beta$  1-4)

**3** γονίδια για την  $\gamma$ - υπομονάδα ( $\gamma$  1-3)

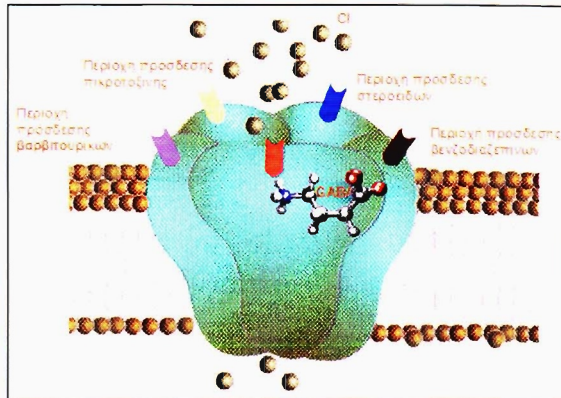
**1** γονίδιο για την  $\delta$ - υπομονάδα

**2** γονίδια για την  $\rho$ - υπομονάδα ( $\rho$  1-2)

Πέντε από αυτές τις υπομονάδες συνδυάζονται και δημιουργούν τους δραστικούς GABA<sub>A</sub> υποδοχείς.

Η μεγάλη βιολογική σημασία των GABA<sub>A</sub> υποδοχέων αποδεικνύεται από το γεγονός ότι αποτελούν το βιολογικό στόχο για μεγάλο εύρος φαρμακευτικών ουσιών που εμφανίζουν δράση στο ΚΝΣ. Συγκεκριμένα οι βενζοδιαζεπίνες, οι οποίες έχουν μυοχαλαρωτική, υπνωτική,

αγχολυτική και σπασμολυτική δράση, τα βαρβιτουρικά, τα οποία εμφανίζουν σπασμολυτικές και υπνωτικές ιδιότητες, η πικροτοξίνη και η ένωση TBPS που προκαλούν σπασμούς αλληλεπιδρούν με τους υποδοχείς GABA<sub>A</sub>. Μεγάλο ενδιαφέρον επίσης εμφανίζει το γεγονός ότι όλες οι παραπάνω ενώσεις αλληλεπιδρούν με διαφορετικά ενεργά κέντρα του υποδοχέα (Σχήμα 5).



Σχήμα 5: Υποδοχέας GABA<sub>A</sub>

Τα φαρμακευτικά μόρια, τα οποία αλληλεπιδρούν με έναν υποδοχέα, μπορούν είτε να μιμούνται τη δράση κάποιας ενδογενούς ουσίας (νευρομεταβιβαστή) είτε να παρεμποδίζουν την εκδήλωση του βιολογικού φαινομένου που η ουσία αυτή προκαλεί. Στην πρώτη περίπτωση η φαρμακευτική ουσία ονομάζεται **αγωνιστής**, ενώ στη δεύτερη περίπτωση **ανταγωνιστής**.

Οι βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά εμφανίζουν αγωνιστική δράση έναντι των GABA<sub>A</sub> υποδοχέων, ενώ η πικροτοξίνη και το TBPS αποτελούν μη συναγωνιστικούς ανταγωνιστές του υποδοχέα.

**Τα βαρβιτουρικά και οι βενζοδιαζεπίνες χορηγούνται ευρέως ως φάρμακα για την αντιμετώπιση πλήθους νευρολογικών παθήσεων, η χρήση τους όμως διέπεται από παρενέργειες, όπως η τοξικότητα και ο εθισμός. Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες να βρεθούν ενώσεις οι οποίες θα έχουν τις ίδιες βιολογικές ιδιότητες με τα παραπάνω φάρμακα, χωρίς όμως να εμφανίζουν τις παραπάνω παρενέργειες.**

Τα νευροστεροειδή δρουν στους υποδοχείς GABA<sub>A</sub>, προκαλώντας ταχεία μεταβολή στη διεγερσιμότητα του ΚΝΣ και η δράση τους μπορεί να είναι αγωνιστική ή ανταγωνιστική έναντι των υποδοχέων.

**GABA<sub>A</sub> αγωνιστικά νευροστεροειδή**

Τα αγωνιστικά νευροστεροειδή κατά τη σύνδεσή τους με τους GABA<sub>A</sub> υποδοχείς προκαλούν αύξηση της διάρκειας και της συχνότητας διάνοιξης των διαύλων χλωρίου με αποτέλεσμα την υπερπόλωση της μετασυναπτικής μεμβράνης.

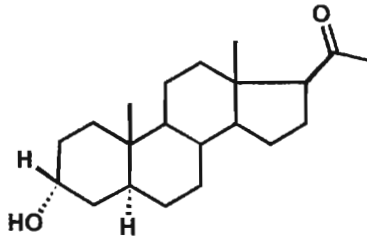
*In vitro* μελέτες έδειξαν ότι η δράση αυτής της κατηγορίας στεροειδών συνοψίζεται στα ακόλουθα σημεία:

- α) Ενίσχυση της σύνδεσης του υποδοχέα GABA<sub>A</sub> με το νευρομεταβιβαστή, τις βενζοδιαζεπίνες και την ένωση μουσκιμόλη, η οποία αποτελεί ανάλογο του γ-αμινοβουτυρικού οξέος.
- β) Η εκδήλωση της φαρμακολογικής δράσης πραγματοποιείται με συγκεντρώσεις της τάξης των nM, ενώ σε αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις τα αγωνιστικά νευροστεροειδή εκδηλώνουν τη δράση τους ακόμα και απουσία του νευρομεταβιβαστή.
- γ) Παρόμοια με τα βαρβιτουρικά, τα νευροστεροειδή παρεμποδίζουν τη σύνδεση του υποδοχέα με την ένωση [<sup>35</sup>S]TBPS κατά τρόπο μη συναγωνιστικό.

**Η δράση αυτή έχει ως αποτέλεσμα την εκδήλωση αγχολυτικών, σπασμολυτικών και υπνωτικών ιδιοτήτων.**

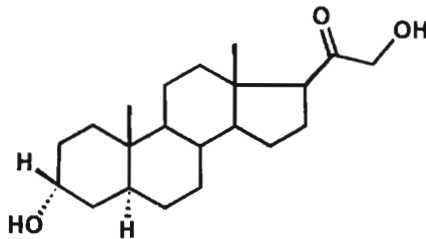
Τα περισσότερα ενεργά φυσικά νευροστεροειδή αγωνιστές του υποδοχέα GABA<sub>A</sub> είναι:

η τετραϋδροπρογεστερόνη (3α-υδροξυ-5α-πρεγναν-20-όνη) (THP)

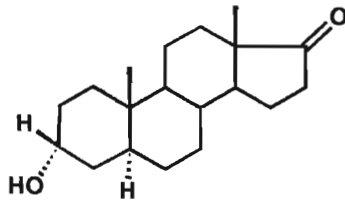




η τετραϋδροδεοξυκορτικοστερόνη (3 $\alpha$ ,21-διϋδροξυ-5 $\alpha$ -πρεγναν-20-όνη) (THDOC)



και η ανδροστερόνη (3 $\alpha$ -υδροξυ-5 $\alpha$ -ανδροσταν-17-όνη)



### **GABA<sub>A</sub> ανταγωνιστικά νευροστεροειδή**

Τα πρώτα νευροστεροειδή που απομονώθηκαν, ήταν η πρεγνενολόνη και η δεϋδροεπιανδροστερόνη καθώς και οι εστέρες τους με θειικό οξύ (PS, DHEAS). Αυτά τα στεροειδή διαπιστώθηκε ότι συμπεριφέρονται ως μη συναγωνιστικοί ανταγωνιστές του υποδοχέα, δηλαδή συνδέονται σε διαφορετικό ενεργό κέντρο του GABA<sub>A</sub> από εκείνο του νευρομεταβιβαστή και η δράση τους είναι ανεξάρτητη της συγκέντρωσης του νευρομεταβιβαστή. Τα δύο αυτά νευροστεροειδή εμφανίζουν αρκετά σημαντικές διαφορές στις ιδιότητές τους, όμως τόσο τα *in vitro* όσο και τα *in vivo* πειράματα που έχουν γίνει αποδεικνύουν ότι και οι δύο ενώσεις, κατά τη σύνδεσή τους με τον υποδοχέα, προκαλούν παρεμπόδιση της διάνοιξης των επαγόμενων ιοντικών διαύλων με αποτέλεσμα να παρεμποδίζεται η εκδήλωση της δράσης του νευρομεταβιβαστή. Αξίζει πάντως να τονιστεί ότι στον οργανισμό οι δύο αυτές κατηγορίες νευροστεροειδών (αγωνιστές και ανταγωνιστές) αλληλομετατρέπονται ενζυ-

μικά στο πλαίσιο του μηχανισμού ομοιόστασης, για τη διατήρηση της ισορροπίας και του ελέγχου της νευρικής δραστηριότητας (Σχήμα 6).

### ***Σύγκριση των νευροστεροειδών με τις βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά***

Ηλεκτροφυσιολογικά πειράματα και μελέτες σύνδεσης έδειξαν ότι οι GABA<sub>A</sub> υποδοχείς διαθέτουν ενεργές θέσεις για τα νευροστεροειδή, οι οποίες είναι διαφορετικές από τις ενεργές θέσεις τόσο των βαρβιτουρικών όσο και των βενζοδιαζεπινών.

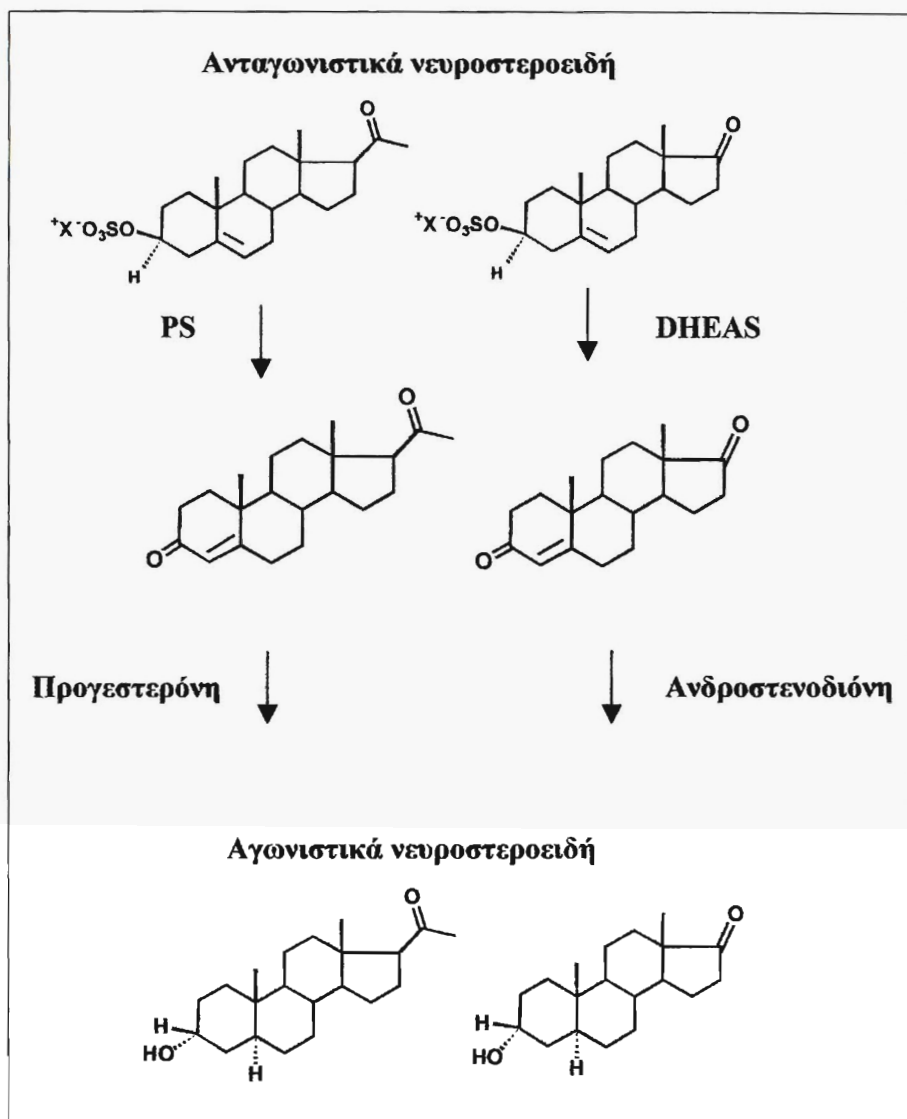
Πρέπει πάντως να τονιστεί ότι η σύνδεση όλων αυτών των ενώσεων με τους υποδοχείς γίνεται με *αλλοστερικό* τρόπο, δηλαδή οι θέσεις σύνδεσης είναι διακριτές αλλά αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και ειδικότερα η σύνδεση μιας συγκεκριμένης ένωσης επηρεάζει τη σύνδεση κάποιας άλλης.

Το συμπέρασμα αυτό, σε συνδυασμό με το γεγονός ότι οι δύο προηγούμενες κατηγορίες φαρμάκων έχουν ως παρενέργειες τον εθισμό και την ανεκτικότητα μετά από παρατεταμένη χρήση, οδηγεί στη διαπίστωση ότι τα νευροστεροειδή αποτελούν μια πολλά υποσχόμενη νέα κατηγορία ενώσεων, η οποία πιθανόν να στερείται των παραπάνω παρενεργειών.

### ***Σύγκριση των νευροστεροειδών με τις στεροειδείς ορμόνες***

Είναι γνωστό ότι οι στεροειδείς ορμόνες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη, την ωρίμανση, τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία των εγκεφαλικών κυττάρων. Η εκδήλωση της δράσης τους επιτυγχάνεται μέσω της σύνδεσής τους με ενδοκυτταρικούς υποδοχείς, οι οποίοι βρίσκονται σε διάφορες περιοχές του εγκεφάλου.

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι στον εγκέφαλο εντοπίζονται οι υποδοχείς και των πέντε τάξεων στεροειδών ορμονών που είναι τα προγεστογόνα, τα αλατοκορτικοειδή, τα γλυκοκορτικοειδή, τα ανδρογόνα και τα οιστρογόνα. Το κυριότερο χαρακτηριστικό της δράσης των



Σχήμα 6. Αλληλομετατροπή των δύο κατηγοριών νευροστεροειδών.

στεροειδών ορμονών είναι ότι κατά τη σύνδεσή τους με τους ενδοκυτταρικούς υποδοχείς συμμετέχουν αρχικά στη μεταγραφή του αγγελιαφόρου RNA (mRNA) και στη συνέχεια στην πρωτεϊνική σύνθεση, με

αποτέλεσμα να απαιτούνται αρκετά μεγάλα χρονικά διαστήματα για την εκδήλωση της βιολογικής τους δράσης.

*Τα νευροστεροειδή, αντίθετα από τις στεροειδείς ορμόνες είναι ανενεργά στους ενδοκυττάριους υποδοχείς στεροειδών ορμονών, συνδέονται με μεμβρανικούς υποδοχείς ( $GABA_A$ ), κι έτσι δεν απαιτούνται μεγάλοι χρόνοι για την εκδήλωση της δράσης τους. Συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι η φυσιολογική δράση αυτών των ενώσεων εκδηλώνεται σε χρόνους της τάξης των msec.*

## ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

### **Σπασμολυτική δράση**

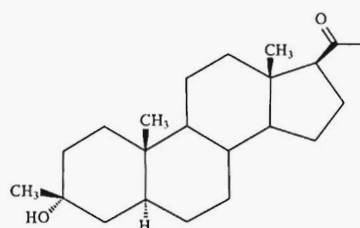
Η επιληψία, η οποία αποτελεί μία από τις πιο συνηθισμένες νευρολογικές ασθένειες, είναι άρρηκτα συνδεδεμένη με τις δυσλειτουργίες που εμφανίζονται στη νευροδιαβίβαση του GABA. **Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που κυκλοφορούν εμφανίζουν πολλές παρενέργειες, μεταξύ των οποίων εθισμό, υπνηλία, ζαλάδες, ναυτία, παραισθήσεις, αταξία, αύξηση βάρους και αιματολογικές διαταραχές.**

Η επιληψία είναι η δεύτερη συχνότερη νευρολογική νόσος μετά τα εγκεφαλικά επεισόδια. Σε παγκόσμιο επίπεδο, 50 εκατομμύρια άνθρωποι υποφέρουν από επιληψία και 20-30% από αυτούς δεν ανταποκρίνονται στη θεραπεία με τα υπάρχοντα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Επιπλέον δε οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις από τροχαία ατυχήματα οδηγούν σε μετατραυματική επιληψία. Οι ετήσιες οικονομικές απώλειες από ανεργία, υποαπασχόληση, αυξημένους θανάτους, ιατρική φροντίδα και άλλες υπηρεσίες, φάρμακα και έρευνα στον τομέα της επιληψίας είναι πολύ σημαντικές για την οικονομία κάθε χώρας (υπολογίστηκαν σε 2.5 δις δολάρια για τις ΗΠΑ).

***In vitro* και *in vivo* έρευνες έδειξαν ότι τα  $GABA_A$  αγωνιστικά νευροστεροειδή εμφανίζουν σημαντική σπασμολυτική δράση, προκαλώντας μείωση της συχνότητας και της έντασης των επιληπτικών κρίσεων.**

Αντίθετα, τα ανταγωνιστικά νευροστεροειδή είναι ανενεργά, γεγονός που επιβεβαιώνει τις αρχικές υποθέσεις ότι η ανεπαρκής GABA νευροδιαβίβαση είναι καθοριστικός παράγοντας για τη δημιουργία επιληπτικών κρίσεων.

Σύμφωνα με τα παραπάνω, τα αγωνιστικά νευροστεροειδή μπορούν να αποτελέσουν μια νέα κατηγορία σπασμολυτικών ενώσεων με πιθανή κλινική εφαρμογή.



Γκαναξολόνη

Η γκαναξολόνη είναι ένα συνθετικό νευροστεροειδές, ισχυρός αγωνιστής των υποδοχέων GABA<sub>A</sub>, το οποίο στερείται ορμονικής δράσης. Μετά από ενθαρρυντικά πειράματα σε πειραματόζωα έδειξε σημαντική αντιεπιληπτική δράση σε ασθενείς ακόμη και σε μονοθεραπεία. Η γκαναλοξόνη έχει επίσης δοκιμαστεί σε στάδιο II για άλλες πλην της αντιεπιληπτικής δράσεις (και κατά της ημικρανίας και ανορεξίας). Σημαντική παρενέργεια είναι η υπνωτική δράση. Όσον αφορά την ανάπτυξη ανοχής τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι ενθαρρυντικά. Θα ήταν λοιπόν σημαντικό να αναπτυχθούν ανάλογα με καλύτερη αντιεπιληπτική δράση στερούμενα όμως της υπνωτικής.

### **Αγχολυτική και αντικαταθλιπτική δράση**

Το άγχος και η κατάθλιψη συνδέονται με την ανεπαρκή νευροδιαβίβαση του GABA και συγκεκριμένα με τα ακόλουθα φαινόμενα, τα οποία παρατηρούνται σε καταστάσεις κατάθλιψης:

- 1) Η συγκέντρωση του νευρομεταβιβαστή GABA είναι χαμηλή στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό των ασθενών με κατάθλιψη.

- 2) Οι αγωνιστές των GABA<sub>A</sub> υποδοχέων προκαλούν καταστολή της κατάθλιψης.
- 3) Οι αντικαταθλιπτικές ιδιότητες των αναστολέων της μονοαμινοξειδάσης (MAO) καταστέλλονται παρουσία της ένωσης μικουκουλίνη που αποτελεί ανταγωνιστή του υποδοχέα.

Επιπλέον, διάφορες μελέτες έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις των ανταγωνιστικών νευροστεροειδών ήταν αυξημένες στις περιπτώσεις κατάθλιψης και άγχους.

Νευροχημικές και ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες στις οποίες εξετάστηκε το αγωνιστικό νευροστεροειδές τετραϋδροδεοξυκορτικοστερόνη (THDOC) έδειξαν ότι η ένωση αυτή εμφανίζει αγχολυτική δράση, ίδια με αυτή των βαρβιτουρικών και των βενζοδιαζεπινών.

### ***Γνωστικές λειτουργίες***

Ο ρόλος του νευρομεταβιβαστή GABA στις διαδικασίες μάθησης και μνήμης καταδεικνύεται από το γεγονός ότι τα ανταγωνιστικά νευροστεροειδή ενισχύουν τη μακρά διαρκείας μνήμη.

Πειράματα τα οποία πραγματοποιήθηκαν σε επίμνες έδειξαν ότι η χορήγηση της προεγναολόνης (P) καθώς και του θεικού της εστέρα (PS) προκαλεί είτε απευθείας ενίσχυση της μνήμης είτε παρεμπόδιση της δράσης των φαρμακευτικών ουσιών που προκαλούν αμνησία. Τα ίδια συμπεράσματα προέκυψαν και για τη δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA), καθώς και για το θεικό εστέρα αυτής (DHEAS). Τα αποτελέσματα αυτά συνδέονται απευθείας με προηγούμενες μελέτες που έδειξαν ότι οι βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά, τα οποία έχουν αγωνιστική δράση έναντι των υποδοχέων, προκαλούν αμνησία, ενώ οι ενώσεις πικροτοξίνη και πεντετετραζόλη, οι οποίες δρουν ανταγωνιστικά, προκαλούν ενίσχυση της μνήμης.

Σημαντικός παράγοντας για την απώλεια της μνήμης είναι και η διαδικασία γήρανσης των κυττάρων κατά τη διάρκεια της οποίας παρατηρείται ελάττωση των συγκεντρώσεων όλων των παραπάνω ανταγωνιστικών νευροστεροειδών.

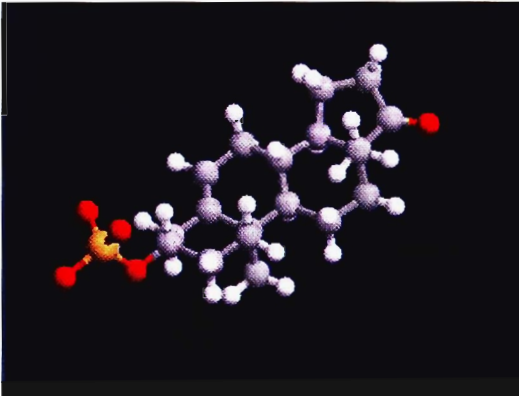
*Οι μηχανισμοί επίδρασης των νευροστεροειδών στη διαδικασία της μνήμης δεν έχουν μέχρι σήμερα διευκρινιστεί, πιστεύεται όμως ότι η απώλεια μνήμης που συνδέεται με πολλές νευρολογικές παθήσεις είναι μεταξύ άλλων και αποτέλεσμα μεταβολών στη διαδικασία βιοσύνθεσης των ανταγωνιστικών νευροστεροειδών.*

Η DHEA και DHEA-S είναι τα στεροειδή με τη μεγαλύτερη συγκέντρωση στην περιφερική κυκλοφορία κατά τα στάδια της ανάπτυξης και εφηβείας. Η DHEA εκκρίνεται από τα επινεφρίδια και σε μικρότερο ποσοστό από τον εγκέφαλο. Η συγκέντρωση των DHEA και DHEA-S τόσο στην περιφέρεια όσο και στο ΚΝΣ ελαττώνεται προοίοντως της ηλικίας και σχεδόν μηδενίζεται στο γήρας. Τέθηκε επομένως το ερώτημα εάν η εξωτερική χορήγηση του νευροστεροειδούς αυτού θα βοηθούσε στην εξάλειψη των προβλημάτων που συνοδεύουν το γήρας.

Η DHEA χαρακτηρίστηκε ως **η ορμόνη της νιότης** και σε αυτήν έχουν αποδοθεί πολλές ευεργετικές ιδιότητες, όπως βελτίωση της διάθεσης, της μνήμης, της όρεξης, της εμφάνισης της επιδερμίδας, πρόληψη του καρκίνου, ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς επίσης και δράση κατά των αλλεργικών διαταραχών, της παχυσαρκίας, των καρδιαγγειακών νοσημάτων, της οστεοπόρωσης, της νόσου του Alzheimer και του διαβήτη. Στις ΗΠΑ χορηγείται χωρίς ιατρική συνταγή ως συμπλήρωμα διατροφής και καταναλώνεται σε μεγάλες ποσότητες, γεγονός το οποίο μπορεί να δημιουργήσει πραγματικό πρόβλημα υγείας σε όσους τη χρησιμοποιούν. Όχι μόνο διότι η ποιότητα της DHEA σε ορισμένα παρασκευάσματα υπό πώληση στα καταστήματα υγιεινής διατροφής ή σουπερμάρκετ είναι αμφίβολη αλλά και διότι η χρήση αυτών των προϊόντων χωρίς ιατρική παρακολούθηση μπορεί να αποβεί βλαβερή για πολλούς καταναλωτές, κυρίως λόγω της μετατροπής της DHEA σε ανδρογόνα ή οιστρογόνα. Οι μέχρι σήμερα κλινικές δοκιμές έχουν δείξει αντιφατικά αποτελέσματα όσον αφορά τη βελτίωση των διανοητικών λειτουργιών μετά από χορήγηση DHEA. Απαιτούνται επομένως πιο εμπειριστατωμένες, μακρύτερης χρονικής διάρκειας μελέτες σε μεγαλύτερο αριθμό ανθρώπων για να βρεθεί η σωστή δοσολογία

και ο ενδεδειγμένος χρόνος χορήγησης για ασφαλή χρήση της DHEA με θεραπευτικά οφέλη.

Τα εκφυλιστικά νοσήματα του ΚΝΣ με προεξάρχουσα τη νόσο του Alzheimer αποτελούν τα τελευταία χρόνια σημαντικό τομέα έρευνας. Η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης έχει οδηγήσει σε αύξηση των πασχόντων από τα νοσήματα αυτά με συνέπειες για τη δημόσια υγεία και παραγωγικότητα. Η αγορά φαρμάκων για την Ελλάδα κατά της νόσου του Alzheimer υπολογίζεται για το 2000 σε 22 εκατ. ευρώ. Τα νευροστεροειδή DHEA(S) και προεγνενολόνη εμφανίζουν νευροπροστατευτικές ιδιότητες.



Σχήμα 7: DHEA-S



Σχήμα 8: Προεγνενολόνη

### ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΕΚΦΥΛΙΣΗ

Η DHEA(S) εμφανίζει:

- Νευροτροφική δράση
- Νευροπροστατευτική δράση κατά της ισχαιμίας του εγκεφάλου και των εγκεφαλικών επεισοδίων

Η προεγνενολόνη εμφανίζει:

- Νευροπροστατευτική δράση in vitro κατά της τοξικότητας του γλουταμικού οξέος ή του β-αμυλοειδούς πεπτιδίου



**Ρόλος των νευροστεροειδών στη διαδικασία επαναμυελίνωσης**

Τα νευροστεροειδή έχει βρεθεί ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία επαναμυελίνωσης. Οι πιθανές θέσεις βιοσύνθεσης των νευροστεροειδών, όπως έχει ήδη αναφερθεί, είναι τα γλοιακά κύτταρα και συγκεκριμένα τα ολιγοδενδροκύτταρα, τα οποία παράγουν τη μυελίνη στο ΚΝΣ. Παράλληλα με τα νευροστεροειδή, στα ίδια κύτταρα βιοσυντίθεται και η στεροειδής ορμόνη προγεστερόνη. Αντίθετα, οι άλλες κατηγορίες των στεροειδών ορμονών, ανδρογόνα και οιστρογόνα, είναι αδύνατο να βιοσυντεθούν στον εγκέφαλο, διότι τα ενζυμικά συστήματα που εμπλέκονται στο σχηματισμό τους δεν έχουν εντοπιστεί στο ΚΝΣ. Η βιοσύνθεση της προγεστερόνης στο ΚΝΣ, καθώς και το γεγονός ότι διαδραματίζει ρυθμιστικό ρόλο σε πολλές νευρικές λειτουργίες, την κατατάσσει στην κατηγορία των νευροστεροειδών.

*In vivo* μελέτες έδειξαν ότι μετά την καταστροφή των κυττάρων Schwann, στα οποία βιοσυντίθεται η μυελίνη στο περιφερικό νευρικό σύστημα και κατά τη διάρκεια της διαδικασίας επαναμυελίνωσης, οι συγκεντρώσεις της προγεστερόνης και της πρεγνενολόνης είναι υψηλές.

Σύμφωνα με μελέτες, η προγεστερόνη αποτελεί καθοριστικό παράγοντα για τη διαδικασία επαναμυελίνωσης προσφέροντας με αυτό τον τρόπο μια νέα φαρμακολογική προσέγγιση για τις ασθένειες που σχετίζονται με την καταστροφή της μυελίνης, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας.

**Κυτταροπροστατευτική δράση**

Οι κυτταρικές μεμβράνες διαθέτουν μια ισχυρή αντλία καλίου-νατρίου, η οποία διευκολύνει τη μεταφορά αυτών των ιόντων. Η διαδικασία καταστροφής των κυττάρων, η οποία οφείλεται στην έλλειψη οξυγόνου ή στην παρεμπόδιση της μιτοχονδριακής λειτουργίας, περιλαμβάνει απενεργοποίηση της αντλίας καλίου-νατρίου, με αποτέλεσμα την καταστροφή του μεμβρανικού δυναμικού ηρεμίας. Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι στα τελευταία στάδια της κυτταρικής καταστροφής παρατηρείται αυξημένη εισροή ιόντων ασβεστίου και χλωρίου στο κύτταρο, με αποτέλεσμα τη δημιουργία οιδήματος και τελικά τη λύση του κυττάρου.

Διάφορα αγωνιστικά και ανταγωνιστικά νευροστεροειδή καθώς και η ένωση μουσκιμόλη, η οποία δρα ως αγωνιστής των GABA<sub>A</sub> υποδοχέων, εξετάστηκαν ως προς την κυτταροπροστατευτική τους δράση σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε νεφρικά κύτταρα.

Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα αγωνιστικά νευροστεροειδή εμφανίζουν σημαντικά μεγαλύτερη κυτταροπροστατευτική δράση απ' ό,τι τα ανταγωνιστικά, παρεμποδίζοντας την εισροή ιόντων χλωρίου στα νεφρικά κύτταρα. Η ένωση μουσκιμόλη, παρά το γεγονός ότι εμφανίζει σημαντική κυτταροπροστατευτική δράση, δρα με διαφορετικό τρόπο από τα αγωνιστικά νευροστεροειδή. Συγκεκριμένα, παρεμποδίζει την εισροή των ιόντων ασβεστίου, η οποία παρατηρείται στα τελευταία στάδια της κυτταρικής καταστροφής.

Διάφορα πειράματα επισήμανσης έδειξαν ότι τα νευροστεροειδή δεν εμφανίζουν ειδική σύνδεση με την εξωτερική πλευρά της μεμβράνης των νεφρικών κυττάρων, δηλαδή δεν συνδέονται με κάποιο υποδοχέα. Εξαιτίας όμως της αυξημένης λιποφιλικότητάς τους δρουν είτε στο υδρόφοβο τμήμα της μεμβράνης είτε ενδοκυτταρικά.

Μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν στο φλοιό νεφρικών κυττάρων επιμύων, επιβεβαίωσαν την παρουσία τόσο της β3-υπομονάδας των GABA<sub>A</sub> υποδοχέων όσο και των αναβολικών και καταβολικών ενζύμων των υποδοχέων. Τονίζεται ότι παρά το γεγονός ότι στα νεφρικά κύτταρα μπορεί να εντοπιστεί κάποιος υποδοχέας "τύπου" GABA<sub>A</sub>, αυτός θα έχει τελείως διαφορετική λειτουργία από τον GABA<sub>A</sub> υποδοχέα του ΚΝΣ.

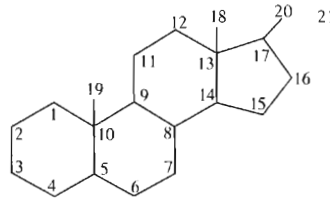
Το τελικό συμπέρασμα που μπορεί να προκύψει από τις παραπάνω μελέτες είναι ότι τα νευροστεροειδή εμφανίζουν δράση εκτός από το ΚΝΣ και σε διάφορα όργανα της περιφέρειας, εκδηλώνοντας κατ' αυτόν τον τρόπο σημαντική κυτταροπροστατευτική δράση.

#### **ΣΧΕΣΕΙΣ ΔΟΜΗΣ – ΔΡΑΣΗΣ GABA<sub>A</sub>-ΑΓΩΝΙΣΤΙΚΩΝ ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ**

Σημαντικός παράγοντας για τη μελέτη των αγωνιστικών νευροστεροειδών είναι ο προσδιορισμός των δομικών χαρακτηριστικών που απαι-

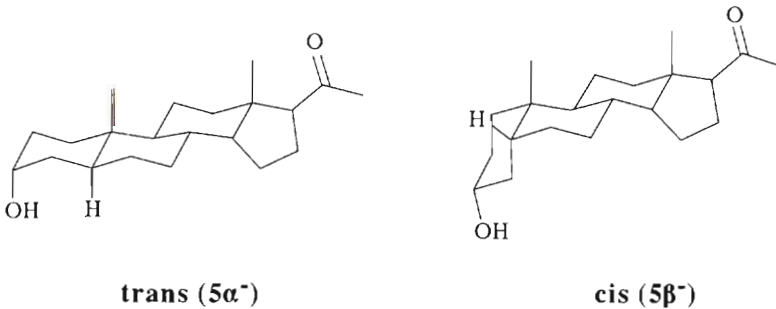
τούνται για την εκδήλωση αγωνιστικής δράσης. Σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, οι κυριότερες παράμετροι που υπεισέρχονται στην εκδήλωση βιολογικής δράσης είναι οι εξής:

1. Η σύνδεση μεταξύ των δακτυλίων A και B (*cis* ή *trans*)
2. Η παρουσία υδροξυλίου στη θέση C-3, καθώς και η διάταξή του ( $\alpha$  ή  $\beta$ )
3. Η παρουσία πολικών ομάδων στις θέσεις 17, 20 και 21
4. Η υποκατάσταση στις θέσεις 5 και 10
5. Η ακορεστότητα ή μη του στεροειδικού σκελετού



**Σύνδεση μεταξύ των δακτυλίων A και B του στεροειδικού σκελετού**

Τα περισσότερο ενεργά φυσικά νευροστεροειδή είναι η 3 $\alpha$ -υδροξυ-5 $\alpha$ -πρεγναν-20-όνη (THP), η 3 $\alpha$ ,21-διυδροξυ-5 $\alpha$ -πρεγναν-20-όνη (THDOC) και η ανδροστερόνη (3 $\alpha$ -υδροξυ-5 $\alpha$ -ανδροσταν-17-όνη). Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι για κάθε νευροστεροειδές η μετάβαση από *trans* (5 $\alpha$ -) σε *cis* (5 $\beta$ -) σύνδεση δεν οδηγεί σε απώλεια, αλλά σε ελάττωση της δράσης.

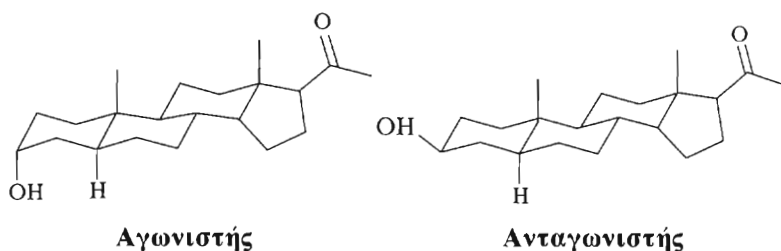


**Παρουσία υδροξυλίου στο C-3**

Η παρουσία υδροξυλίου στη θέση 3 του στεροειδικού σκελετού έχει αποδειχθεί απαραίτητη για την εκδήλωση δράσης στους GABA<sub>A</sub> υποδοχείς. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι ανάλογα με τη διάταξη του

συγκεκριμένου υδροξυλίου τα νευροστεροειδή εκδηλώνουν αγωνιστική ή ανταγωνιστική δράση.

Σύμφωνα με ένα υποθετικό μοντέλο αλληλεπίδρασης, η σύνδεση των νευροστεροειδών με τους υποδοχείς επιτυγχάνεται μέσω δεσμών υδρογόνου μεταξύ τμημάτων του υποδοχέα GABA<sub>A</sub> και της πολικής ομάδας, η οποία βρίσκεται στη θέση 3 του στεροειδικού σκελετού. Επιπλέον, η πολική ομάδα πρέπει να συμμετέχει στο σχηματισμό δεσμού υδρογόνου ως δέκτης πρωτονίου.



Η σύνδεση των νευροστεροειδών με τους υποδοχείς GABA<sub>A</sub> προκαλεί ενίσχυση της λειτουργίας τους, δηλαδή αγωνιστική δράση, με την προϋπόθεση ότι το υδροξύλιο έχει διάταξη  $\alpha$ , ενώ αντίθετα τα ανταγωνιστικά νευροστεροειδή περιέχουν υδροξύλιο με διάταξη  $\beta$ .

### **Παρουσία πολικών ομάδων στις θέσεις 17, 20 και 21**

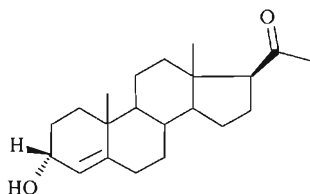
Οι βιβλιογραφικές αναφορές, οι οποίες σχετίζονται με τις μελέτες δομής-δράσης των νευροδραστικών στεροειδών υποδηλώνουν ότι, εκτός από την παρουσία υδροξυλίου με διάταξη  $\alpha$ , απαραίτητη προϋπόθεση για την εκδήλωση αγωνιστικής δράσης αποτελεί και η παρουσία πολικής ομάδας σε κάποια από τις θέσεις 17, 20 και 21.

Αντιπροσωπευτικά παραδείγματα του παραπάνω συμπεράσματος αποτελούν οι ενώσεις 3 $\alpha$ -υδροξυ-5 $\alpha$ -πρεγναν-20-όνη (THP) και 3 $\alpha$ -υδροξυ-5 $\alpha$ -ανδροσταν-17-όνη (ανδροστερόνη), στις οποίες υπάρχει καρβονυλική ομάδα στις θέσεις 20 και 17, αντίστοιχα. Ανάλογες παρατηρήσεις μπορούν να γίνουν και για την ένωση 3 $\alpha$ ,21-διυδροξυ-5 $\alpha$ -πρε-

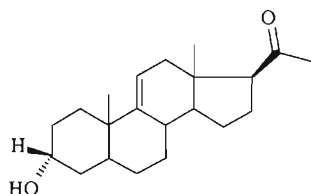
γναν-20-όνη (THDOC), η οποία περιέχει καρβονυλική ομάδα στη θέση 20 και υδροξύλιο στη θέση 21.

### **Η ακορεστότητα ή μη του στεροειδικού σκελετού**

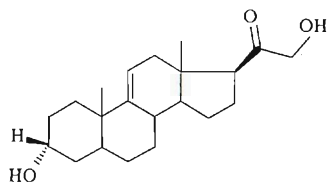
Η παρουσία διπλού δεσμού διαπιστώθηκε ότι επηρεάζει σημαντικά τη δράση των νευροστεροειδών. Συγκεκριμένα, η ένωση 3α-υδροξυ-5α-πρεγν-4-εν-20-όνη



που φέρει διπλό δεσμό στη θέση 4 εμφανίζει μειωμένη δράση σε σύγκριση με την 3α-υδροξυ-5α-πρεγναν-20-όνη, ενώ στην περίπτωση που ο διπλός δεσμός βρίσκεται στη θέση 9 παρατηρείται απώλεια δράσης, όπως συμβαίνει με τα στεροειδή 3α-υδροξυ-5α-πρεγν-9(11)-εν-20-όνη



και 3α,21-διυδροξυ-5α-πρεγν-9(11)-εν-20-όνη.



Μελέτες, οι οποίες πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση μοριακών γραφικών, έδειξαν ότι η παρουσία διπλού δεσμού μεταξύ των θέσεων 9 και 11 καθιστά το δακτύλιο C του στεροειδικού σκελετού περισσότερο επίπεδο, με αποτέλεσμα να υπάρχει ελαττωμένη σύνδεση του στεροειδούς με τον υποδοχέα.

## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ ΤΟΥ ΙΟΦΧ ΣΤΟΝ ΤΟΜΕΑ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ**

Οι δραστηριότητες του Ινστιτούτου Οργανικής και Φαρμακευτικής Χημείας στον τομέα των νευροστεροειδών επικεντρώνονται σε δύο κατευθύνσεις.

Η πρώτη αφορά στην ανάπτυξη νευροστεροειδών με θετική αλλοστερική δράση στον υποδοχέα GABA<sub>A</sub>. Η δράση αυτή συνδέεται άμεσα με την αναισθητική, ηρεμιστική, σπασμολυτική και αγχολυτική δράση των νευροστεροειδών *in vivo*. Οι ιδιότητες αυτές σε συνδυασμό με τη χαμηλή τοξικότητα των νευροστεροειδών και την έλλειψη ορμονικών ιδιοτήτων υποδηλώνουν ότι είναι δυνατόν να αναπτυχθούν νέα συνθετικά αγχολυτικά, υπνωτικά και σπασμολυτικά φάρμακα.

Η αγορά για τα φάρμακα αυτών των κατηγοριών είναι τεράστια. Στην Ελλάδα η συνολική κατανάλωση για το 2000 υπολογίζεται (πηγή: IMS Health) στα 4.1 δις δρχ. για τα αντιεπιληπτικά (αύξηση κατά 24.9% ως προς το 1999), 3.9 δις δρχ. για τα αγχολυτικά-ηρεμιστικά (αύξηση 2.6%) και 1.8 δις δρχ. για τα μη-βαρβιτουρικά υπνωτικά (αύξηση 21.2%).

Στο ΙΟΦΧ παρασκευάστηκαν σειρές νέων νευροστεροειδών με πολύ καλή ικανότητα δέσμευσης στον υποδοχέα GABA<sub>A</sub> (μέχρι 60 φορές καλύτερη από την ουσία αναφοράς). Τα ενθαρρυντικά αυτά αποτελέσματα οδήγησαν σε ελληνικό δίπλωμα ευρεσιτεχνίας και στην υποβολή αίτησης για διεθνές δίπλωμα ευρεσιτεχνίας σε συνεργασία με ελληνική φαρμακευτική βιομηχανία.

### **PCT/GR01/00048 (Δεκέμβριος 2001)**

“GABAA modulating neurosteroids”

Applicant: ELPEN S.A.

Inventors: T. Calogeropoulou, A. Tsoinīs, C. Souli, A. Makriyannis

### **Ελληνικό Δίπλωμα Ευρεσιτεχνίας 20000100470**

“Νευροστεροειδή που αλληλεπιδρούν με τον υποδοχέα GABA<sub>A</sub>”

Εφευρέτες: Θ. Καλογεροπούλου, Α. Τσοίνης, Χ. Σούλη,

Α. Μακρυγιάννης

Η δεύτερη κατεύθυνση του ΙΟΦΧ στον τομέα των νευροστεροειδών αφορά στη μελέτη των στερεοηλεκτρονικών απαιτήσεων της κατηγορίας αυτής για εμφάνιση νευροπροστατευτικής δράσης. Δεδομένου ότι οι μοριακοί και κυτταρικοί μηχανισμοί δράσης των νευροστεροειδών στις διαδικασίες που ελέγχουν την εκφύλιση και απόπτωση των κυττάρων του ΚΝΣ παραμένουν άγνωστοι, παρουσιάζει ενδιαφέρον ο σχεδιασμός και η σύνθεση νέων αναλόγων με στόχο την ανάπτυξη κλινικά χρήσιμων ουσιών για τη θεραπεία ή/και πρόληψη των εκφυλιστικών νοσημάτων του ΚΝΣ. Η δραστηριότητα αυτή αποτελεί τμήμα του προγράμματος “Ανταγωνιστικότητα”, Δράση “Αριστεία σε Ερευνητικά Ινστιτούτα ΓΓΕΤ”, με τίτλο “Νέες Προσεγγίσεις κατά των Νευροεκφυλιστικών Νοσημάτων” που εγκρίθηκε πρόσφατα για το ΙΟΦΧ.