

**ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΥΛΗ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ**

**4<sup>ο</sup> εξάμηνο\_2017**

**Δ. ΧΑΤΖΗΠΑΥΛΟΥ-ΛΙΤΙΝΑ, Καθηγήτρια**

**Τομέας Φαρμακευτικής Χημείας, Φαρμακευτικό**

# ΕΙΣΑΓΩΓΗ

## ΟΡΜΟΝΕΣ

### ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΟΙ ΟΡΜΟΝΕΣ

- Οι ορμόνες αποτελούν χημικά μόρια που παράγονται σε ένα μέρος του οργανισμού και δρουν σε ένα άλλο.
- Παράγονται σε ειδικούς ιστούς ή αδένες
- Εκκρίνονται στο αίμα σε μικρές ποσότητες και επηρεάζουν τη λειτουργία απομακρυσμένων κυττάρων.

### ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΜΕ ΒΑΣΗ ΤΗ ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

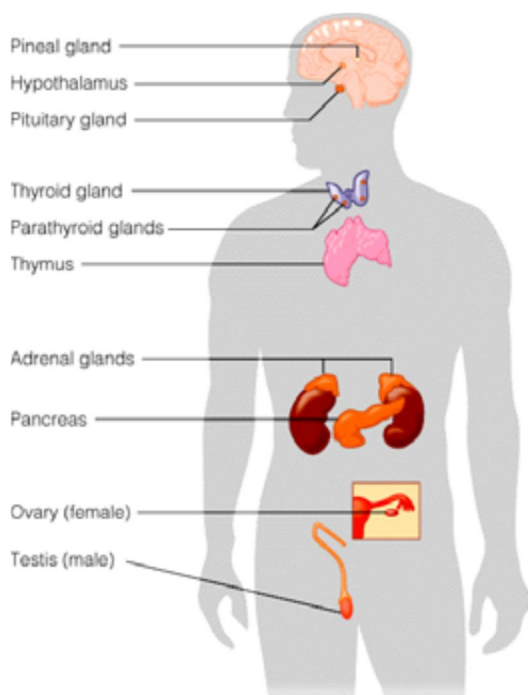
**Τοπικές ορμόνες:** ασκούν συγκεκριμένες τοπικές δράσεις π.χ. Ακετυλχολίνη, εκκριματίνη (δωδεκαδάκτυλο-πάγκρεας), χολοκυστοκινίνη (λεπτό έντερο-χοληδόχο κύστη)

**Γενικές ορμόνες:** Εκκρίνονται από **ενδοκρινείς αδένες** και δρουν σε απομακρυσμένα σημεία του οργανισμού. Επηρεάζουν ένα μόνο ιστό-αδένα (π.χ. Κορτικοτροπίνη-επινεφρίδια) ή όλα τα κύτταρα του οργανισμού (π.χ. Αυξητική ορμόνη)

### ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΔΡΑΣΗΣ

- Οι ορμόνες είναι περισσότερες από 50. Μερικές επηρεάζουν μόνο ένα ιστό, άλλες ολόκληρο το σώμα
- Διαφορετικές ορμόνες ενεργοποιούν διαφορετικούς κυτταρικούς μηχανισμούς
- Δεν αποκρίνονται όλα τα κύτταρα σε κάθε ορμόνη
- Δύο διαφορετικά κύτταρα μπορούν να αποκριθούν με διαφορετικό τρόπο στην ίδια ορμόνη
- Οι ορμόνες δρουν σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις ( $10^{-10}$  -  $10^{-8}$  M) και επηρεάζουν τις μεταβολικές δραστηριότητες του κυττάρου:
  1. Μεταβάλλοντας τη μεμβρανική διαπερατότητα,
  2. επάγοντας τη παραγωγή πρωτεϊνών ή ρυθμιστικών μορίων στα κύτταρα,
  3. ενεργοποιώντας ή

απενεργοποιώντας ένζυμα στα κύτταρα, 4. διεγείροντας τα κύτταρα-στόχους να εκκρίνουν ορμόνες



#### **Η ΧΗΜΙΚΗ ΦΥΣΗ ΤΩΝ ΚΥΡΙΟΤΕΡΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ:**

Διακρίνονται σε πρωτεϊνικής φύσης, σε παράγωγα αμινοξέων και στις στεροειδείς :

- πολυπεπτιδικές ορμόνες (καταγεγραμμένες περισσότερες από 20).
- γλυκοπρωτεΐνες (αναφέρονται 4).
- παράγωγα αμινοξέων (3 κύριες ορμόνες).
- στεροειδείς ορμόνες (~10).

#### **Παράγωγα αμινοξέων**

Παράγωγα τυροσίνης π.χ. Θυροξίνη (T4), τριιωδοθυρονίνη (T3), κατεχολαμίνες (αδρεναλίνη/επινεφρίνη, νοραδρεναλίνη/νορεπινεφρίνη)

#### **Παράγωγα τρυπτοφάνης**

Π.χ. Σεροτονίνη, μελατονίνη

#### **Πρωτεϊνικές ορμόνες**

Αποτελεί την μεγαλύτερη κατηγορία ορμονών οι οποίες συντίθενται ως πρόδρομα μόρια, που αποθηκεύονται σε εκκριτικά κοκκία και απελευθερώνονται όταν δοθεί η ανάλογη εντολή.

Οι περισσότερες αποτελούνται από μια πολυπεπτιδική αλυσίδα στην οποία ποικίλλει ο αριθμός αμινοξέων που συμμετέχουν:

- Μεγάλες = 191 όπως η αυξητική ορμόνη.
- Μεσαίες = 51, όπως η ινσουλίνη (2 πολυπεπτίδια – ομοιοπολικά ενωμένα).
- Μικρές = 3 όπως η ορμόνη έκλυσης θυρεοτροπίνης (TRH-thyrotropin releasing hormone).

### **Γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες**

Αυτές είναι οι παρακάτω 4 ορμόνες:

- Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH -thyroid stimulating hormone).
- Θυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH- follicle stimulating hormone).
- Ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH-luteinizing hormone).
- Ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (hCG-human chorionic gonadotropin).

### **Στεροειδείς ορμόνες**

- Προγεστίνες (progestins)
- Αλατοκορτικοειδή (mineralcorticoids)
- Γλυκοκορτικοειδή (glucocorticoids)
- Ανδρογόνα (androgens)
- Οιστρογόνα (estrogens)

### **Η ΦΥΣΗ ΤΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ**

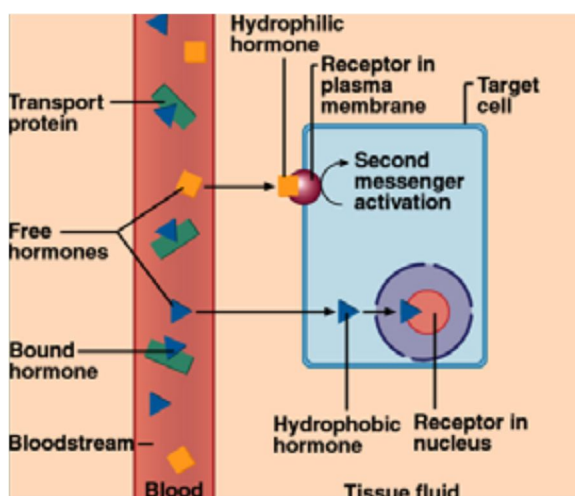
Οι ορμόνες είναι είτε υδρόφιλες ή υδρόφοβες

1. **Στις υδρόφοβες** ορμόνες περιλαμβάνονται κύρια οι στεροειδείς ορμόνες. Περίπου 15% των ορμονών είναι στεροειδούς φύσης. Κύτταρα που εκκρίνουν στεροειδή περιέχουν μεγάλα λιπιδιακά σωματίδια στο κυτταρόπλασμα και περιέχουν χοληστερόλη και άλλα πρόδρομα μόρια. Οι ορμόνες αυτές δεν αποθηκεύονται. Εδώ περιλαμβάνονται οι γεννητικές ορμόνες και κορτικοστεροειδή. Λόγω της υδροφοβικότητας τους διασχίζουν εύκολα την κυτταρική μεμβράνη και εισέρχονται στο κύτταρο όπου δεσμεύονται σε ενδοκυττάριους υποδοχείς. Η πρωτογενής θέση δράσης είναι ο πυρήνας όπου επηρεάζουν τη μεταγραφή ειδικών γονιδίων. Ο χρόνος ημιζωής τους είναι μερικές ώρες.

**2. Υδρόφιλες ορμόνες** (πρωτεΐνες, πεπτίδια, τροποποιημένα αμινοξέα). Τα 80% των ορμονών είναι πολυπεπίδια. Κύτταρα που εκκρίνουν πρωτεϊνικές ορμόνες είναι πλούσια σε αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο και έχουν μακρομοριακά συσσωματώματα ενεργών ορμονών. Οι υδρόφιλες ορμόνες αποτελούνται από 3-180 κατάλοιπα αμινοξέων. Τα κύτταρα που παράγουν τις ορμόνες είναι εξειδικευμένα για το είδος της ορμόνης. Δρουν στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων στόχων. Οι υποδοχείς τους είναι μεμβρανικοί. Περίπου 2000-100000 μόρια. υποδοχέων υπάρχουν σε ένα κύτταρο στόχο. Ο χρόνος ημιζωής είναι μικρός-λεπτά

### Μεταφορά ορμονών

- Στεροειδείς και θυρεοειδείς ορμόνες μεταφέρονται μέσω πρωτεϊνών του πλάσματος, αλλά εισέρχονται εύκολα στα κύτταρα
- Πεπτίδια μεταφέρονται εύκολα μέσα στο αίμα, αλλά δεν εισέρχονται στα κύτταρα



### Ορμόνες που δεσμεύονται σε ενδοκυττάριους υποδοχείς

- Ανδρογόνα
- Οιστρογόνα
- Αλατοκορτικοειδή
- Προγεστίνες
- Ρετινοϊκό οξύ
- Θυρεοειδείς Ορμόνες

## ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

*Ενδοκυττάριοι υποδοχείς* : για μόρια που μπορούν να εισέρθουν στο κύτταρο. Δεσμεύουν μικρά μόρια που εύκολα διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη. Οι υποδοχείς αυτοί δρουν είτε ως ένζυμα ή ως ρυθμιστές γονιδίων.

α) Υποδοχείς ρυθμιστες γονιδίων:

- Πολλές στεροειδείς ορμόνες λειτουργούν ως σήματα για υποδοχείς ρυθμιστές γονιδίων
- Ικανότητα δέσμευσης στο DNA η οποία παρεμποδίζεται από μία πρωτεΐνη-αναστολέα
- Δέσμευση του μορίου στον υποδοχέα οδηγεί σε ελευθέρωση του αναστολέα και ο υποδοχέας δεσμεύεται στο DNA, ενεργοποιώντας τη μεταγραφή

β) Ενζυμικοί ενδοκυττάριοι υποδοχείς:

Μερικά ένζυμα απαιτούν κάποιους μεταβιβαστές για να γίνουν ενεργά.

Π.χ. πολλά ένζυμα του πεπτικού συστήματος παράγονται σε ανενεργή μορφή και ενεργοποιούνται στην περιοχή δράσης τους με ειδικά μόρια-σήματα

*Υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης*: για μόρια που δεν μπορούν να εισέλθουν στο κύτταρο. Εδώ περιλαμβάνονται : Υποδοχείς συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες (G-protein coupled receptors), Υποδοχείς συζευγμένοι με αντλίες ιόντων (ligand gated ion channel receptors), Ενζυμικοί υποδοχείς (Receptor tyrosine kinases), Υποδοχείς συζευγμένοι με κυτοπλασμικά ένζυμα (Cytokine receptors). Υποδοχείς κυτταρικής μεμβράνης

### **Βασικές αρχές δέσμευσης μορίου σε υποδοχέα**

Η δέσμευση ενός ligand στον υποδοχέα πραγματοποιείται με ασθενείς αλληλεπιδράσεις:

- ιοντικές
- van der Waals δεσμοί
- υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις

Η δέσμευση είναι μη-ομοιοπολική και μπορεί να φθάσει σε ισορροπία που είναι παρόμοια με τη δέσμευση ενός υποστρώματος σε ένα ένζυμο και μπορεί να περιγραφεί με μία εξίσωση όπως του Michaelis-Menten.

Στην συνέχεια θα εξετάσουμε τις κυριότερες ορμόνες με βάση την περιοχή σύνθεσης τους στον οργανισμό:

- Θυρεοειδικές ορμόνες -αντιθυρεοειδικές
- Ορμόνες της υπόφυσης-υποθαλάμου
- Ορμόνες του μυελού των επινεφριδίων
- Στεροειδείς ορμόνες
- Ορμόνες του παγκρέατος

### **Θυρεοειδής αδέννας**

Πολύ σημαντικός αδέννας του σώματος. Ευρίσκεται στον λαιμό μας πάνω από την τραχεία μας και αμέσως κάτω από τον λάρυγγα. Η ονομασία θυρεοειδής δόθηκε εξαιτίας του σχήματός του, που μοιάζει με **θυρέο** (οικόσημο σε σχήμα ασπίδας). Διαχειρίζεται με ακρίβεια σημαντικές λειτουργίες του οργανισμού. Ρυθμίζει τις καύσεις, την ανάπτυξη, το μεταβολισμό και έμμεσα την ψυχική μας υγεία και ισορροπία. Επιτελεί τις βασικές βιολογικές του δράσεις μέσω των ορμονών που παράγει της **T3 και της T4** οι οποίες με το αίμα καταλήγουν σε όλους τους ιστούς του ανθρώπινου σώματος και την **καλσιτονίνη**, η οποία παίζει ρόλο στην ομοιόσταση του ασβεστίου και στον οστικό μεταβολισμό.

Για τη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών απαραίτητο στοιχείο είναι το **ιώδιο**.

Οι θυρεοειδικές ορμόνες κατά την ενδομήτρια ζωή και σε ανήλικα άτομα προάγουν τη σωματική ανάπτυξη και τη φυσιολογική ωρίμανση των διαφόρων ιστών και ιδιαίτερα του ΚΝΣ. Το τελευταίο ερμηνεύει την τεράστια σημασία της πρώιμης έναρξης θεραπείας σε περιπτώσεις συγγενούς υποθυρεοειδισμού (συγγενής κρετινισμός).

Οι θυρεοειδικές ορμόνες περιέχουν στο μόριό τους σημαντικό ποσό ιωδίου (59% η T4 και 65% η T3). Στο πλάσμα οι θυρεοειδικές ορμόνες συνδέονται με τις θυρεοδεσμευτικές σφαιρίνες και την προλευκωματίνη και ένα μικρό μόνο κλάσμα (0.04% για τη θυροξίνη και 0.4% για την τριιωδοθυρονίνη) κυκλοφορεί σε βιολογικά ελεύθερη δραστική μορφή.

Προβλήματα που προκύπτουν από την υπερ- ή υπο λειτουργία του αδέννα αποτελούν:

**ο υπερθυρεοειδισμός**, κατάσταση κατά την οποία έχουμε ένα «ζωηρό» θυρεοειδή που εκκρίνει μεγαλύτερες από το φυσιολογικό ποσότητες θυρεοειδικών ορμονών.

**ο υποθυρεοειδισμός**, κατάσταση κατά την οποία ο θυρεοειδής «τεμπελιάζει» και εκκρίνει μειωμένη ποσότητα ορμονών.

Στον υπερθυρεοειδισμό το άτομο παραπονιέται για αυξημένη νευρική κατάσταση, τρόμο στα άκρα, αϋπνίες, ταχυκαρδία, εύκολο λαχάνιασμα και κόπωση, δεν ανέχεται τη ζέστη η όρεξή του είναι αυξημένη και ενώ τρώει συνήθως πολύ, χάνει βάρος και αδυνατίζει! Όταν η νόσος προσβάλλει τα μάτια, οι ασθενείς εμφανίζουν εξόφθαλμο (προπέτεια των οφθαλμών).

Στον υποθυρεοειδισμό, εμφανίζεται προοδευτικά έντονη κούραση και σωματική αδυναμία, νωθρότητα, αργός ρυθμός ομιλίας, βραχνάδα, ιδιαίτερη ευαισθησία στο κρύο, δυσκοιλιότητα, αύξηση του βάρους και ξηρό δέρμα. Σε ακραίες μορφές ο ασθενής μπορεί να παρουσιάσει προοδευτική υποθερμία και κώμα.

Ο όρος **βρογχοκήλη** αναφέρεται στο μέγεθος του αδένου (σημαίνει την διόγκωσή του, που γίνεται εύκολα αντιληπτή ως πρήξιμο στο λαιμό και προκαλεί πολλές φορές ανησυχία στον ασθενή). Μπορεί να εμφανιστεί σε κάποιο σημείο μέσα στο θυρεοειδικό ιστό μια διόγκωση, ένα ογκίδιο, που ονομάζεται **όζος**. Κάποιοι από αυτούς, μπορεί να κρύβουν κακοήθεια.

Οι εξετάσεις που γίνονται στον θυρεοειδή περιλαμβάνουν τη μέτρηση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών στο αίμα:

**T3 (τριϊωδοθυρονίνη), fT3 (ελεύθερη τριϊωδοθυρονίνη), T4 (θυροξίνη), fT4 (ελεύθερη θυροξίνη)** : οι παραγόμενες από το θυρεοειδή ορμόνες και τα βιολογικά δραστικά κλάσματά τους.

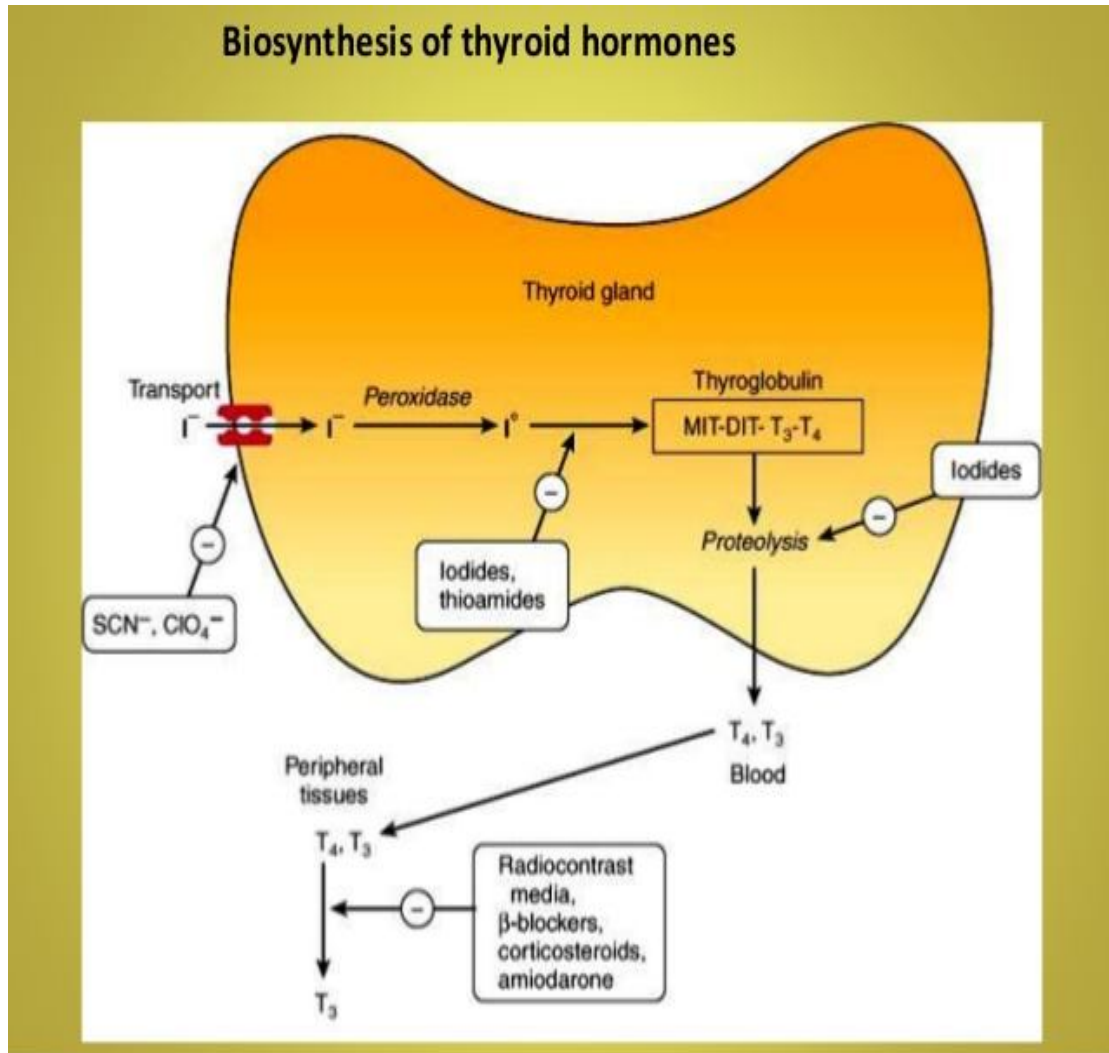
**TSH (θυρεοτρόπο ορμόνη)** : η εγκεφαλική ορμόνη που ρυθμίζει τη λειτουργία του θυρεοειδούς, από τη μέτρηση της οποίας εξάγονται συμπεράσματα για την υπο/υπερ-λειτουργία του.

**Anti-TPO (αντιθυρεοειδικά αντισώματα), anti-TG (αντιθυρεοσφαιρινικά αντισώματα)** : τα κύρια αντιθυρεοειδικά αντισώματα. Οι αναλύσεις μπορούν να προβλέψουν αρχόμενη υπολειτουργία του αδένου και χρησιμοποιούνται για τη διαπίστωση της θυρεοειδίτιδας Hashimoto και της ασθένειας Graves.



Θυρεοσφαιρίνη (TG), καλσιτονίνη (CT), CEA (καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο) : δείκτες με τους οποίους μπορούν να ανιχνευθούν νεοπλασίες και καρκινώματα στον αδένα.

### ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ ΘΥΡΕΟΕΙΔΙΚΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ



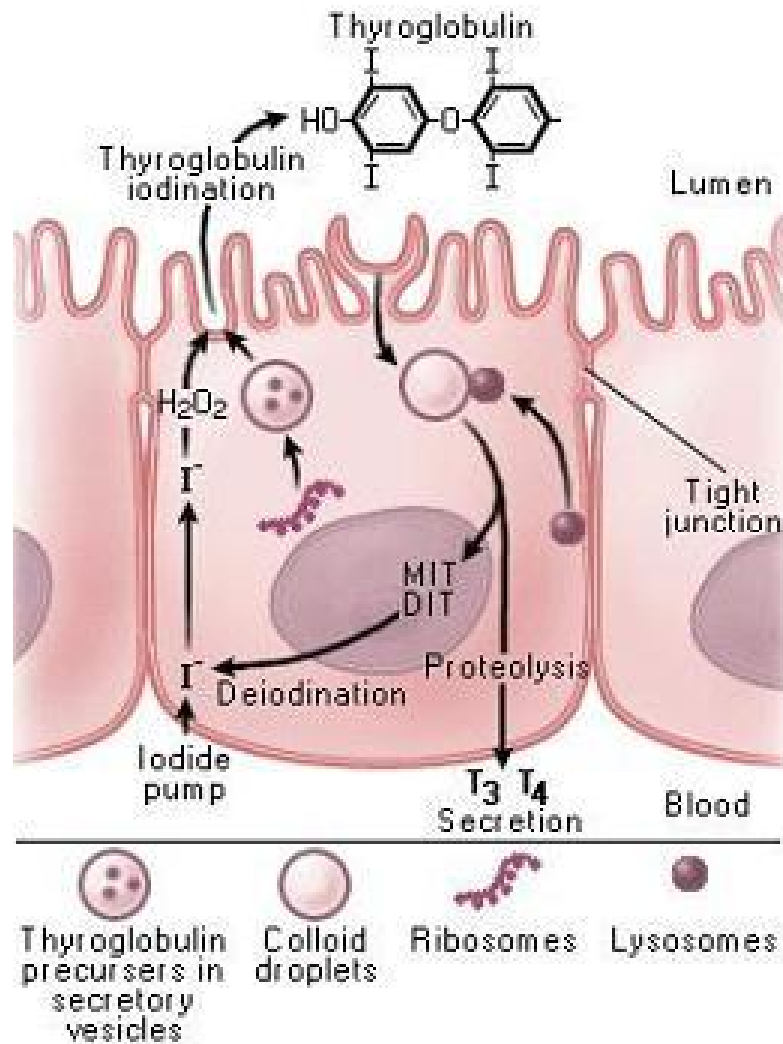
## ● Synthesis Of Thyroid hormone

### Steps

1. Transport of iodide into the thyroid gland by sodium-iodide symporter
2. Iodide is oxidized by **thyroidal peroxidase** to iodine
3. Tyrosine in thyroglobulin is iodinated and forms **MIT & DIT- iodide organification** ( MIT- moniodotyrosine, DIT- Diiodotyrosine)
4. Iodotyrosines condensation within thyroglobulin molecule  
 $MIT + DIT \rightarrow T_3$ ;  $DIT + DIT \rightarrow T_4$

### Cont'd

5.  $T_4$ ,  $T_3$ , MIT & DIT - released from thyroglobulin by exocytosis & proteolysis of thyroglobulin .
6. The MIT and DIT are deiodinated within the gland, and the iodine is reutilized.
  - $T_4$  &  $T_3$  ratio within thyroglobulin - 5:1
  - Most of the  $T_3$  circulating in the blood is derived from peripheral metabolism of thyroxine.
  - $T_3$  is three to four times more potent than  $T_4$
  - receptor affinity of  $T_3$  about ten times higher than  $T_4$



### Ο αδένας συγκεντρώνει το ιώδιο με την αντλία ιωδίου

- Η έναρξη της αντίδρασης καθορίζεται από την TSH.
- Η ιωδίωση της τυροσίνης χρειάζεται την παρουσία  $H_2O_2$ .
- Η διαδικασία μετατρέπει το ανόργανο ιώδιο σε οργανικό.
- Ένα μόριο MIT και ένα μόριο DIT συζεύγνυνται με την βοήθεια της υπεροξειδάσης του θυρεοειδούς για να δώσουν την  $T_3$ .
- $T_3$  και  $T_4$  είναι λιπόφιλα μόρια δεν μπορούν με παθητική διάχυση να μεταφερθούν. Χρειάζονται μεταφορείς
- Σαν οξέα είναι συνδεδεμένα με πρωτεΐνες

## Θεραπεία υποθυρεοειδισμού

Θεραπευτικά χορηγείται **θυροξίνη** συνήθως διά βίου. Ο ορμονικός έλεγχος αρχικά επαναλαμβάνεται στις 6 εβδομάδες γιατί η δόση υποκατάστασης μπορεί να χρειάζεται αναπροσαρμογή σε σχέση με την αρχική. Από τη στιγμή που η δόση σταθεροποιείται ο ετήσιος έλεγχος είναι απαραίτητος.

**L-thyroxine (LT4)**

**Liothyronine (T3) >>>>LT4**

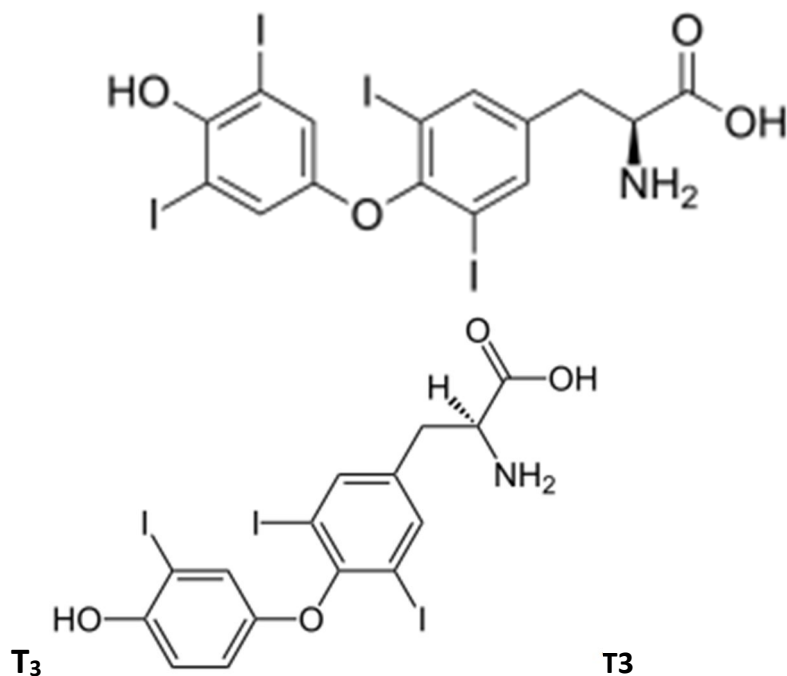
**Liotryx (T4 + T3)**

Παρόλο που η T3 είναι η ενεργή μορφή που απορροφάται καλύτερα από το ΓΣ προτιμάται η T4 γιατί σταθεροποιεί καλύτερα τα επίπεδα .

Χορήγηση της T4 σηματοδοτεί καταστολή της έκκρισης TSH πιθανά μέσω μείωσης του αριθμού των υποδοχέων της TRH στην υπόφυση.

Η **νατριούχος λεβοθυροξίνη (T4)** και η **νατριούχος λιοθυρονίνη ή τριωδοθυρονίνη (T3)** επηρεάζουν τις κυτταρικές οξειδωτικές επεξεργασίες σε ολόκληρο τον οργανισμό και είναι υπεύθυνες για την ομαλή αύξηση, εξέλιξη, λειτουργία και διατήρηση όλων των ιστών του σώματος.

## Προορμόνη- Levothyroxine T4



### Ταυτοποίηση του μορίου:

Ο Όξινος χαρακτήρας λόγω του OH και του COOH, ταυτοποιείται από την αντίδραση με το NaOH / Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Το φαινολικό OH ταυτοποιείται από την αντίδραση με FeCl<sub>3</sub>.

Μετατροπή σε ανόργανο ιώδιο με πύρωση και προσθήκη νιτρικού και ανθρακικού καλίου και ανίχνευση του I<sup>-</sup> με διάλυμα AgNO<sub>3</sub>

### Ποσοτικός προσδιορισμός

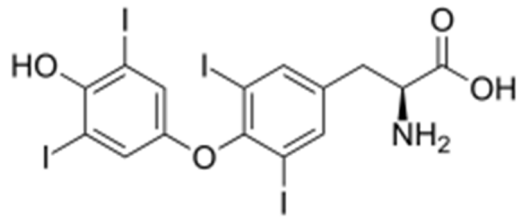
Μετατροπή σε ανόργανο ιώδιο με προσθήκη υπεροξειδίου του υδρογόνου και π. θειικού οξέος

Οξειδωση σε ιωδικό κάλιο με υπερμαγγανικό κάλιο



### Σχέσεις δομής-Δράσης

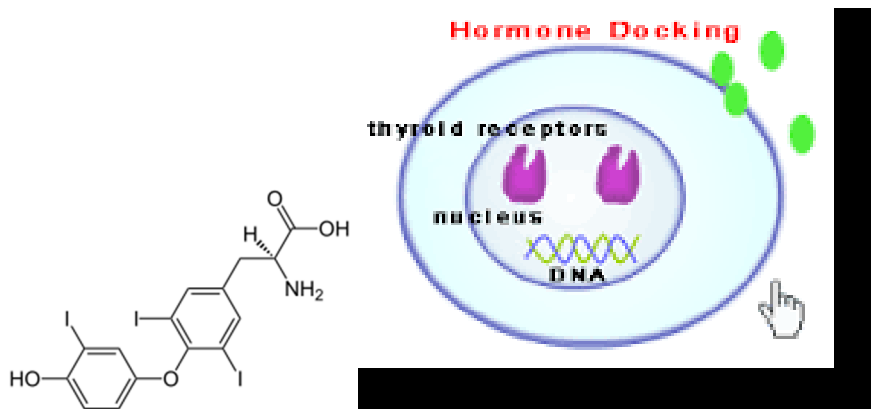
- Για στερεοχημικούς λόγους ο ένας δακτύλιος σχηματίζει ορθή γωνία με τον άλλο. Οι δακτύλιοι δεν είναι ομοεπίπεδοι. Δεν είναι ενεργειακά επιτρεπτό.
- Το υπόλοιπο αλανίνης είναι προαπαιτούμενο για την θέση 1
- Αντικατάσταση από Br ή Cl συνοδεύεται από απουσία δράσης
- Απαραίτητη η παρουσία ιωδίου σε θέση 5
- Απαραίτητη η παρουσία ιωδίου στις θέσεις 3 και 5
- Απαραίτητη η παρουσία του 2<sup>ου</sup> αρωματικού δακτυλίου
- Απαραίτητη η παρουσία αλογόνου στην θέση 3'
- καλύτερο το 3' ιώδιο (το μόριο δεσμεύεται καλύτερα με τις πρωτεΐνες pK = 8, λιγότερο ιονισμένο μόριο σε σχέση με το 3', 5' υποκατεστημένο pK = 6)
- Αντικατάσταση του 4' OH από άλλον υποκαταστάτη που δεν μπορεί να μεταβολισθεί, εύκολα εξαφανίζει την δράση.
- Αιθέρες που δίνουν μέσω μεταβολισμού ελεύθερο OH είναι δραστικά
- Προτιμάται το I -ισομερές



### Αλληλεπίδραση της θυρομόνης με τον υποδοχέα της

Ο υποδοχέας βρίσκεται στον πυρήνα

- Το μόριο ενώνεται με τον δακτύλιο I
- Τους υποκαταστάτες του
- Το υπόλοιπο της αλανίνης
- Ο δακτύλιος II συνδέεται με παράπλευρη περιοχή



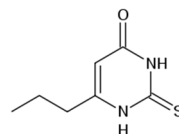
### Υπερθυρεοειδισμός και αντιθυρεοειδικά φάρμακα

παράγωγα της θειουρίας,

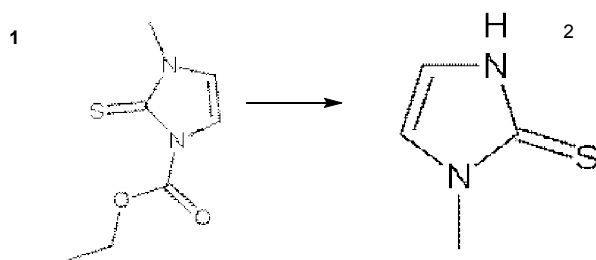
μεθυλο- (δεν κυκλοφορεί), προπυλοθειουρακίλη και παράγωγα της ιμιδαζόλης, καρβιμαζόλη (1) και θειαμαζόλη (2).

Η αντιθυρεοειδική τους δράση συνίσταται στην αναστολή της οργανικής σύνδεσης του ιωδίου, που προσλαμβάνεται από τον θυρεοειδή αδένα. εμφανίζουν και ανοσοκατασταλτική δράση με αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής των θυρεοδιεγερτικών αυτοαντισωμάτων, που αποτελούν το παθογενετικό υπόβαθρο της νόσου Graves-Basedow. Η καρβιμαζόλη δρα μετατρέπόμενη στον οργανισμό σε θειαμαζόλη. Αναστέλλει την θυρεοειδική υπεροξειδάση μπορεί να χορηγηθεί ανά 12ωρο. Αποτελεί σήμερα το φάρμακο εκλογής

Η **προπυλοθειουρακίλη** πρέπει να χορηγείται κάθε 6-8 ώρες, εμφανίζει όμως το σχετικό πλεονέκτημα ότι διέρχεται δυσκολότερα τον πλακούντα και τον μαζικό αδένα, γεγονός που την καθιστά προτιμότερη σε περιπτώσεις κύησης ή γαλουχίας.



### προφάρμακο



### β-αποκλειστές

χρησιμοποιούνται για την καταστολή των συμπτωμάτων του υπερθυρεοειδισμού.

Οι β-αδρενεργικοί αποκλειστές χορηγούνται :

- είτε σε συνδυασμό με τα παραπάνω αναφερθέντα αντιθυρεοειδικά φάρμακα,
- είτε μόνοι για την προεγχειρητική προετοιμασία θυρεοειδεκτομής ή και για την αντιμετώπιση της θυρεοτοξίκωσης.

Στις περιπτώσεις αυτές καθώς και σε λανθάνουσα ή έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια απαιτείται ιδιαίτερη προσοχή.

### Θυρεοσφαιρίνη TG

Η **θυρεοσφαιρίνη (TG)** είναι μια υδατοδιαλυτή γλυκοπρωτεΐνη με μεγάλο μοριακό βάρος που αποτελείται από δύο όμοιες υπομονάδες με MB 330 KDa. Παράγεται στα κύτταρα του θυρεοειδούς αδένα και αποτελεί τη μορφή αποθήκευσης των θυρεοειδικών ορμονών (T3 και T4). Σε ειδικές θέσεις της συνδέονται τα μόρια ιωδίου ώστε να σχηματιστούν αργότερα η θυροξίνη (T4) και η τριιωδοθυρονίνη (T3). Η σύνθεσή της διεγείρεται από την θυρεοειδοτρόπο ορμόνη (TSH). Γίνεται στα ριβοσωμάτια του τραχέως ενδοπλασματικού δικτύου. Το μόριο της στη συνέχεια διέρχεται από τη συσκευή Golgi όπου γλυκοζυλιώνεται αποκτώντας υδατανθρακικές ρίζες και απεκκρίνεται στα θυλάκια. Σε κάθε μόριο θυρεοσφαιρίνης περιέχονται 110 τυροσίνες από τις οποίες μόνο οι 8 χρησιμοποιούνται στη σύνθεση των θυρεοειδικών ορμονών. Η θυρεοσφαιρίνη λόγω της δομής της:

- Επιτρέπει τη χρησιμοποίηση ιωδίου με μεγάλη απόδοση ορμόνης.
- Επιτρέπει την εναποθήκευση ορμονών για την εξασφάλιση ευθυρεοειδισμού.

Η παρουσία θέσεων με υψηλή και χαμηλή συγγένεια για ιωδιοποίηση επιτρέπει στην θυρεοσφαιρίνη να ρυθμίζει τη σύνθεση της ορμόνης σε σχέση με την επάρκεια ή μη του ιωδίου. Όταν το ιώδιο συνδεθεί με τις ρίζες της τυροσίνης στη θυρεοσφαιρίνη προκύπτουν η μονοϊωδοτυροσίνη (MIT) και η διϊωδοτυροσίνη (DIT). Ακολουθεί η σύζευξη των μορίων κάτω από την επίδραση της TSH. Όταν συζευχθούν δύο μόρια DIT παράγεται η θυροξίνη (T<sub>4</sub>) και απελευθερώνεται δεϋδροαλανίνη, ενώ όταν συζευχθεί ένα μόριο MIT και ένα μόριο DIT παράγεται η τριϊωδοθυρονίνη (T<sub>3</sub>). Ο λόγος MIT/DIT εξαρτάται από το ποσό του διαθέσιμου ιωδίου γι' αυτό σε περιπτώσεις έλλειψης ιωδίου σχηματίζεται περισσότερο MIT από DIT άρα και περισσότερη T<sub>3</sub> από ότι T<sub>4</sub>. Στο 87% των φυσιολογικών ατόμων τα επίπεδα της θυρεοσφαιρίνης κυμαίνονται στα <10 ng/mL ή <10 µg/L.

***Η θυρεοσφαιρίνη εισέρχεται στην κυκλοφορία σε ελάχιστα ποσά μέσω της λεμφικής οδού***

Τα επίπεδα θυρεοσφαιρίνης στο αίμα χρησιμοποιούνται κυρίως μετεγχειρητικά ως δείκτης για τους διαφοροποιημένους καρκίνους του θυρεοειδούς, το θηλώδες και το θυλακιώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς.

**Καλσιτονίνη-θυρεοκαλσιτονίνη**

Η καλσιτονίνη είναι μια πολυπεπτιδική ορμόνη από 32 αμινοξέα που παράγεται στον άνθρωπο κυρίως από τα παραθυλακίωδη κύτταρα (κοινώς γνωστά ως C-κύτταρα) του θυρεοειδούς αδένου. Αντιτίθεται στην παραθορμόνη και συμβάλλει στη ρύθμιση των επιπέδων του ασβεστίου και του φωσφόρου στο αίμα, μέσω της παραθυρεοειδούς ορμόνης (PTH). Η έκκριση της καλσιτονίνης διεγείρεται από μια οξεία αύξηση του ασβεστίου στο πλάσμα και με τη σειρά της, μειώνει άμεσα τη συγκέντρωση ασβεστίου μέσω ορισμένων μηχανισμών. Εκτός από το ασβέστιο, γαστρεντερικές ορμόνες, όπως η γαστρίνη και οι κατεχολαμίνες μπορεί να οδηγήσουν στην έκκριση της καλσιτονίνης. Η δράση της αποκρυσταλλώθηκε στις αρχές της δεκαετίας του '60. Η καλσιτονίνη παράγεται με διάσπαση και μετα-μεταφραστική επεξεργασία της προκαλσιτονίνης, ένα πρόδρομο πεπτίδιο που προέρχεται από την προκαλσιτονίνη.



Η προκαλσιτονίνη είναι ένα μεγάλο μοριακού βάρους πεπτίδιο με 116 αμινοξέα αποτελούμενο από τρία μικρότερα, που εντοπίζονται στον ορό φυσιολογικών ατόμων.

- Το αποτελούμενο από 33 αμινοξέα κεντρικό μέρος της προκαλσιτονίνης μετατρέπεται τελικά στην ενεργό μορφή της καλσιτονίνης.
- Η βιολογικά δραστική (ή «ώριμη») μορφή της ορμόνης είναι αυτή που αποτελείται από 32 αμινοξέα.
- «ανώριμες» μορφές της ορμόνης μπορεί να ανιχνευθούν τόσο στον ορό, όσο και σε καρκινικό ιστό.

**Η καλσιτονίνη μειώνει τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα με τους παρακάτω μηχανισμούς:**

- *Αναστέλλει την δραστηριότητα των οστεοκλαστών, μειώνοντας άμεσα την ποσότητα ασβεστίου που απελευθερώνεται στο αίμα.*
- *Διεγείρει την οστεοβλαστική δραστηριότητα στα οστά, δηλαδή την αναδόμηση του οστού*
- *Μειώνει την επαναρρόφιση ασβεστίου στα νεφρά και τον εντερικό σωλήνα.*

Η έκκριση τόσο της καλσιτονίνης όσο και της παραθυρεοειδούς ορμόνης καθορίζεται από το επίπεδο του ασβεστίου στο αίμα.

Όταν τα **επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα αυξάνονται**, η **καλσιτονίνη εκκρίνεται σε υψηλότερες** ποσότητες. Όταν τα επίπεδα του ασβεστίου στο αίμα **μειώνονται**, **μειώνεται** η ποσότητα της καλσιτονίνης που εκκρίνεται.

**Η καλσιτονίνη σολομού χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:**

- ❖ της μετεμμηνοπαυσιακής οστεοπόρωσης
- ❖ της υπερασβεστιαμίας
- ❖ της νόσου του Paget
- ❖ τις οστικές μεταστάσεις
- ❖ τον πόνο στα άκρα μετά από ακρωτηριασμό
- ❖ για τη θεραπεία της σπονδυλικής στένωσης

**Η καλσιτονίνη σολομού μοιάζει με την ανθρώπινη καλσιτονίνη, αλλά είναι περισσότερο δραστική.**

**Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων συνιστά τον περιορισμό της μακροχρόνιας χρήσης φαρμάκων που περιέχουν καλσιτονίνη. Οι φαρμακοτεχνικές μορφές καλσιτονίνης για ενδορινική χορήγηση για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης αναμένεται να αποσυρθούν από την κυκλοφορία. Νέοι περιορισμοί στις ενδείξεις για τις ενέσιμες μορφές για τη νόσο του Paget.**

Η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων συστήνει ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν καλσιτονίνη θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο για σύντομης διάρκειας θεραπεία, λόγω νδείξεων ότι η μακροχρόνια χρήση αυτών των φαρμάκων συσχετίζεται με έναν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Οι γιατροί δεν θα πρέπει να συνταγογραφούν φάρμακα που περιέχουν καλσιτονίνη σε ρινικό εκνέφωμα για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης.

Η καλσιτονίνη θα είναι διαθέσιμη μόνο ως διάλυμα για ένεση και έγχυση και θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο για:

- Πρόληψη της οξείας απώλειας οστικής μάζας εξαιτίας αιφνίδιας ακινητοποίησης, με σύσταση για θεραπεία δύο εβδομάδων με μέγιστη διάρκεια τεσσάρων εβδομάδων
- Νόσο Paget σε ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται σε εναλλακτικές θεραπείες ή για εκείνους στους οποίους τέτοιες θεραπείες δεν είναι κατάλληλες, με θεραπεία που θα περιορίζεται στους τρεις μήνες .
- Υπερασβεσταιμία που προκαλείται από καρκίνο

### **Παραθυρεοειδείς αδένες**

Πρόκειται για 4 μικρούς αδένες στο μέγεθος "φακής" που βρίσκονται πίσω από το θυρεοειδή αδέν. Μπορούν να διακριθούν από τη διαφορετική χροιά που έχουν σε σχέση με το γειτονικό παρέγχυμα του θυρεοειδούς.

Οι παραθυρεοειδείς αδένες **εκκρίνουν την παραθορμόνη (PTH), μια πεπτιδική ορμόνη, που συμμετέχει στο μεταβολισμό του ασβεστίου μαζί με την καλσιτονίνη και τη βιταμίνη D.**

Ερέθισμα για την έκκριση παραθορμόνης από τους παραθυροειδείς αδένες είναι η πτώση της τιμής του ασβεστίου στο αίμα. **Όταν το ασβέστιο του αίματος μειωθεί τότε ενεργοποιούνται οι παραθυροειδείς και εκκρίνουν την παραθορμόνη.** Με την δράση της, η παραθορμόνη οδηγεί σε αύξηση του ασβεστίου του πλάσματος. Η παραθορμόνη αυξάνει την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο, όπου εμφανίζει συνέργεια με την βιταμίνη D. Παράλληλα, επιτείνει την παραγωγή της ενεργού βιταμίνης (D3) από τους νεφρούς.

**Η αυξημένη ποσότητα παραθορμόνης οδηγεί σε :**

- Οστεοπόρωση
- Νεφρολιθίαση
- Έλκος
- Υπέρταση
- Ψυχολογικές διαταραχές

### **Υπερπαραθυροειδισμός**

Η υπερλειτουργία (υπερπαραθυροειδισμός) διακρίνεται σε πρωτοπαθή, σε δευτεροπαθή και τριτοπαθή.

Η **κινακαλκέτη (cinacalcet)** είναι ένας ασβεστιομιμητικός παράγοντας, ο οποίος μειώνει άμεσα τα επίπεδα της παραθορμόνης, αυξάνοντας την ευαισθησία του υποδοχέα αντίληψης του ασβεστίου ως προς το εξωκυτταρικό ασβέστιο.

### **Υποπαραθυροειδισμός**

Πρόκειται για κατάσταση στην οποία υπάρχουν μειωμένα επίπεδα παραθορμόνης, παρά την ύπαρξη **χαμηλών επιπέδων ασβεστίου αίματος.**

### **Recombinant Human Parathyroid Hormone (τερηπαράτιδη)**

**Υπερπαραθυροειδισμός (αντιμετώπιση υπερασβεστιαϊμίας)**

#### **Καλσιτονίνη**

#### **Διφωσφονικά παράγωγα**

Τα διφωσφονικά παράγωγα, είναι πολυφωσφορικές ενώσεις, που περιέχουν στο μόριό τους ένα δεσμό P-C-P, όπως τα φάρμακα **ετιδρονάτη, παμιδρονάτη,**

**κλοδρονάτη, ρισεδρονάτη, αλενδρονάτη και τιλουδρονάτη**, έχουν μεγάλη χημική συγγένεια προς το ασβέστιο, το οποίο και δεσμεύουν.

### **Υπόφυση: οι ορμόνες της**

Η υπόφυση έχει μέγεθος κερασιού. Ζυγίζει περίπου ένα γραμμάριο. Βρίσκεται περίπου στο ίδιο επίπεδο με τη μύτη σε μια κοιλότητα των οστών, που αναφέρεται ανατομικά με τον όρο τουρκικό εφίππιο. Αποτελείται από δύο τμήματα, τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (HVL) και τον οπίσθιο λοβό (HHL), τα οποία συνδέονται μέσω του μίσχου της υπόφυσης με τον εγκέφαλο. Οι δύο λοβοί είναι εντελώς διαφορετικοί, τόσο ως προς τη δομή και τη λειτουργία τους. Η υπόφυση είναι ένα μικρό όργανο με μεγάλη σημασία για το μεταβολισμό. Διαταραχές του αδένος της υπόφυσης μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές ενδοκρινικές διαταραχές και έντονα συμπτώματα.

Η πρόσθια υπόφυση- *αδενοϋπόφυση*, είναι ένας αδένος. Εδώ παράγονται πολλές από τις **ορμόνες που είναι ζωτικής σημασίας για τη λειτουργία του οργανισμού** και στη συνέχεια, απελευθερώνονται στην κυκλοφορία του αίματος. Ονομάζονται εκλυτικές ή υποφυσιοτροπικές.

**GH (αυξητική ορμόνη-πολυπεπτίδιο)**: προωθεί, μεταξύ άλλων, την ανάπτυξη των οστών και των οργάνων πριν από την εφηβεία. Αποτελείται από 191 αμινοξέα, παράγεται, αποθηκεύεται και εκλύεται από τα σωματοτροπικά κύτταρα, ενεργεί σαν μιτογόνο για ωρισμένου τύπου κύτταρα. Για φαρμακευτική χρήση η ανασυνδυασμένη μορφή της. ντοπίσθηκε σαν αναβολικό στους Ολυμπιακούς αγώνες.

**Ανταγωνιστές των υποδοχέων της GH**: Πεγκβισομάντη (Με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA)

- **ACTH (Αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη-πολυπεπτίδιο)**: διεγείρει τον φλοιό των επινεφριδίων να παράγει κορτιζόλη.

**FSH (ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη-γλυκοπρωτεΐνη)**: διεγείρει την ωρίμανση των ωοθυλακίων στη γυναίκα και την παραγωγή του σπέρματος στον άνδρα. Οι γοναδοτροπίνες που χρησιμοποιούνται προέρχονται από τα ούρα εμμηνοπαυσιακών γυναικών. Ελέγχουν την λειτουργία των γονάδων. Χορηγούνται για την θεραπεία περιπτώσεων στειρώσης.

- **LH (ωχρινοτρόπος ορμόνη-γλυκοπρωτεΐνη):** παίζει ένα σημαντικό ρόλο μαζί με την FSH στη ρύθμιση του εμμηνορροϊκού κύκλου.

**Προλακτίνη(πολυπεπίδιο):** διεγείρει την ανάπτυξη του μαστικού αδένος και την παραγωγή του μητρικού γάλακτος στη γαλουχία.

#### **Διεγέρτες των ντοπαμινεργικών υποδοχέων**

**Βρωμοκρυπτίνη , Λισουρίδη, Καβεργολίνη, κιναγολίδη :** αποτελούν παράγωγα της εργοταμίνης που διεγείρουν τους υποδοχείς της **ντοπαμίνης** και αναστέλλουν την έκκριση της προλακτίνης από την υπόφυση.

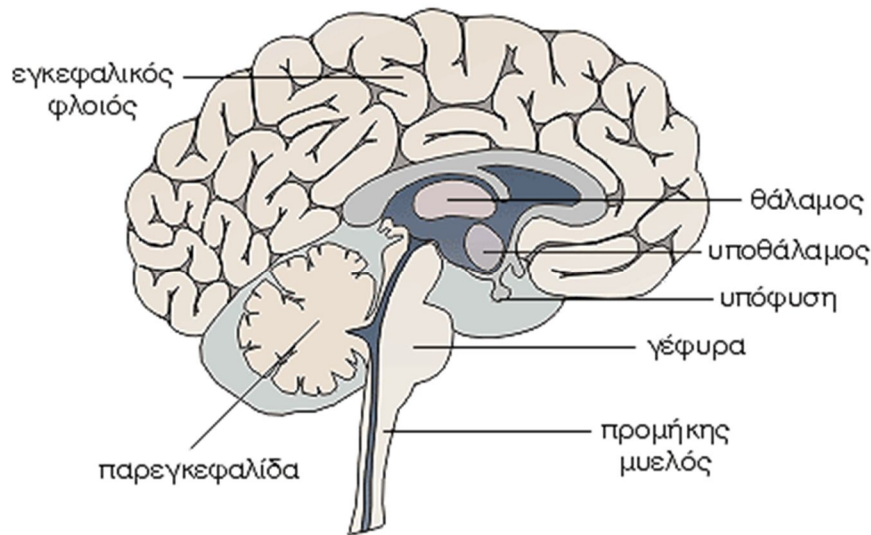
- **TSH (θυρεοειδοτρόπος ορμόνη-γλυκοπρωτεΐνη):** διεγείρει τη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος και την παραγωγή T3 και T4. Παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA

**Η οπίσθια υπόφυση είναι ένα τμήμα του εγκεφάλου,** μια εγκόλπωση του εγκεφάλου και γιαυτό καλείται και νευροϋπόφυση. Αποτελεί μέρος του μεγαλύτερου «κέντρου ελέγχου» την ορμονικής ισορροπίας, του υποθαλάμου. Ο υποθάλαμος είναι μια περιοχή του εγκεφάλου στην οποία σχηματίζεται μια ποικιλία ορμονών.

Στην οπίσθια υπόφυση αποθηκεύονται και απελευθερώνονται, σε περίπτωση ανάγκης, **ορμόνες του υποθαλάμου** που είναι σημαντικές για λειτουργίες όπως η αναπνοή, η πρόσληψη τροφής, η ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος και παράγονται ορμόνες:

- **Οξυτοκίνη:** ενεργοποιεί κατά τον τοκετό τις συσπάσεις της μήτρας, διεγείρει την έκκριση του γάλακτος στη μητέρα
- **ADH ή βαζοπρεσίνη ή αντιδιουρητική ορμόνη:** ρυθμίζει μέσω της νεφρικής λειτουργίας τον όγκο υγρών του σώματος. Έχει αντικατασταθεί πλήρως από την δεσμοπρεσίνη

Ο υποθάλαμος και η υπόφυση σχηματίζουν μια λειτουργική μονάδα. Η υπόφυση μπορεί να θεωρηθεί ως «**εκτελεστικό όργανο**» του υποθαλάμου.



### Ορμόνες του υποθαλάμου

Οι υποθαλαμικές ορμόνες που ρυθμίζουν τη λειτουργία της υπόφυσης (υποφυσιοτρόπες) είναι συνήθως μικρά πεπτιδία που η έκκρισή τους ρυθμίζεται από νευροδιαβιβαστές που εκλύονται από νευρώνες καθώς και από τις ορμόνες που παράγουν οι αδένες-στόχοι με τον μηχανισμό της παλίνδρομης αλληλορύθμισης (feedback regulation).

### Υποθαλαμικές ορμόνες

- Η γοναδορελίνη όταν ενίεται ενδοφλέβια προκαλεί αύξηση των ορμονών LH και FSH,
- η προτιρελίνη της TSH (δεν κυκλοφορεί),
- η κορτικορελίνη της ACTH και
- η σερμορελίνη της αυξητικής ορμόνης.
- Η σωματοστατίνη είναι ανασταλτικός παράγοντας της αυξητικής ορμόνης και της TSH. Επίσης αναστέλλει τις εκκρίσεις του πεπτικού σωλήνα.

**Ανάλογα εκλυτικών ορμονών-γοναδορελίνη:** συνθετική ωχρινοτρόπος εκλυτική ορμόνη που ενδείκνυται σαν δοκιμασία διέγερσης για την αξιολόγηση λειτουργικών ή οργανικών διαταραχών του υποθαλάμου και της υπόφυσης που μπορεί να συνοδεύονται από εκκριτική ανεπάρκεια της μιας ή και των δυο γοναδοτροπινών.

Τα ανάλογα της (βουσερελίνη, ναφαρελίνη, γοσερελίνη, λευπρορελίνη και τριπτορελίνη), είναι ουσίες που προσομοιάζουν χημικά με τις γοναδοτροπίνες, όταν

χορηγούνται, διεγείρουν προσωρινά την έκκριση οιστρογόνων και ανδρογόνων, από τις ωοθήκες και τους όρχεις αντίστοιχα, προάγοντας την απελευθέρωση από την υπόφυση των γοναδοτροπινών LH και FSH.

### **Ανταγωνιστές της έκκρισης των γοναδοτροπινών**

- Δαναζόλη
- γκανιρελίξη και σετρορελίξη , ανταγωνιστές της LHRH (ορμόνης απελευθέρωσης της ωχρινοτρόπου ορμόνης ),

οι οποίοι αναστέλλουν την απελευθέρωση των γοναδοτροπινών LH και FSH από την υπόφυση. χρησιμοποιούνται σε περιπτώσεις υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.

**Προτιρελίνη:** χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της λειτουργίας του θυρεοειδούς και της υπόφυσης.

### **ΣΤΕΡΟΕΙΔΕΙΣ ΟΡΜΟΝΕΣ**

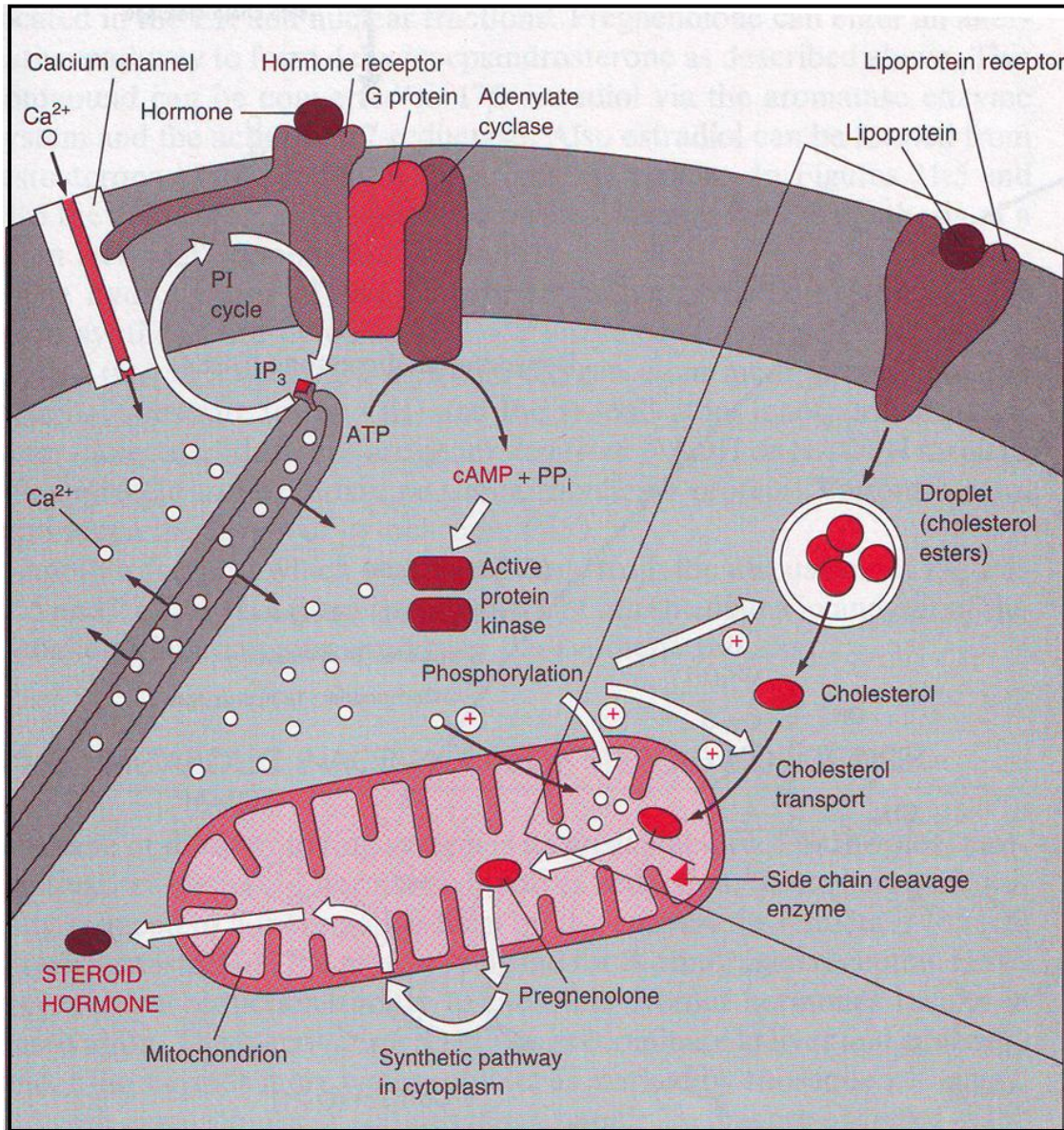
#### **Φυσικοχημικές ιδιότητες των στεροειδών ορμονών**

- Με ελάχιστες εξαιρέσεις όλα είναι λευκές κρυσταλλικές ενώσεις
- Μπορούν όμως να βρίσκονται με την μορφή βελονών, φυλλιδίων, πλακιδίων, ή άμορφης σκόνης ανάλογα με το είδος του διαλύτη που χρησιμοποιείται για την ανακρυστάλλωση
- Ο μεγάλος αριθμός ατόμων άνθρακα **C17** δικαιολογεί την λιποφιλικότητα και την μικρή έως καθόλου υδατοδιαλυτότητα.
- Όλες είναι μόρια λιπόφιλα.
- Η εισαγωγή OH ή άλλων πολικών ομάδων αυξάνει την υδατοδιαλυτότητα

**Όλες εκτός από την καλσιτριόλη έχουν τον βασικό δακτύλιο του κυκλοπεντανοπερυδροφαινανθρενίου (στερίνη)**

Η χοληστερίνη αποτελεί την πρόδρομη ένωση. Η χοληστερόλη παράγεται de novo μέσα στο κύτταρο με την βοήθεια του acetyl CoA . Ακολουθείται μια διαδικασία που περιλαμβάνει πολλά στάδια. **Βασικό ένζυμο η αναγωγή του HMG-CoA. Μεγάλες ενδοκυτταρικές συγκεντρώσεις της χοληστερόλης εμποδίζει την δράση της αναγωγής.** Χοληστερόλη παραλαμβάνεται από το κύτταρο με την μορφή της low density lipoprotein (LDL), η οποία περιλαμβάνει **Χοληστερόλη, φωσφολιπίδια,**

**τριγλυκερίδια και πρωτεΐνες.** Οι πρωτεΐνες βοηθούν στη μεταφορά μέσα στο αίμα και η είσοδος γίνεται με τους LDL υποδοχείς. Ακολουθεί διάσπαση που δίνει τον εστέρα της chol και μετά την ελεύθερη Chol.



Απαραίτητη η ορμονική διέγερση (κατάλληλη ορμόνη), για την βιοσύνθεση των στεροειδών ορμονών. Η ορμόνη συνδέεται με τον μεμβρανικό υποδοχέα του κυττάρου και ενεργοποιεί την αδενυλοκυκλάση μέσω μιας G πρωτεΐνης. Υποδοχέας ενεργοποιούμενος από την ορμόνη μπορεί να διεγείρει άμεσα την αντλία Ca<sup>2+</sup> ή να τον διεγείρει. Η αύξηση του **cAMP ενεργοποιεί την protein kinase PK**. Οι προκαλούμενες από αυτήν φωσφορυλιώσεις αυξάνουν την υδρόλυση των εστέρων της χοληστερόλης



μετατρέποντας τα σταγονίδια σε ελεύθερη χοληστερόλη και αυξάνει την μεταφορά της στα μιτοχόνδρια.

- Τα αυξημένα επίπεδα  $Ca^{2+}$  και η φωσφορυλίωση της πρωτεΐνης αυξάνουν τα προϊόντα διάσπασης της πλευρικής αλυσίδας.

Το παραγόμενο στεροειδές, εκκρίνεται στον εξωκυττάριο χώρο και κυκλοφορεί μέσω του αίματος για να προσεγγίσει τον ιστό-στόχο έμμεσα μέσω του κύκλου της φωσφατιδυλο-ινοσιτόλης PI. **Κλειδί** για την ενδοκυτταρική δράση: η κινητοποίηση της αποθηκευμένης με την μορφή σταγονιδίων χοληστερόλης και η μεταφορά της προς τα μιτοχόνδρια. **Στάδιο ελέγχου** της ταχύτητας σύνθεσης των ορμονών αποτελεί η ενζυμική διάσπαση της πλευρικής αλυσίδας μέσα στα μιτοχόνδρια από το κυτόχρωμα P450. Δεν αποθηκεύονται. Συντίθενται και χρησιμοποιούνται άμεσα. Τα ένζυμα που τις συνθέτουν από την κοινή πρώτη ύλη βρίσκονται στα **μιτοχόνδρια** και στο **λείο ενδοπλασμικό δίκτυο**. Λόγω της λιποφιλικότητας τους διαπερνούν τις μεμβράνες και **δεν αποθηκεύονται στα κύτταρα**. Για την μεταφορά τους (επειδή δεν είναι υδατοδιαλυτές), συνδέονται με ειδικές σφαιρίνες όπως η αλβουμίνη, ιδιαίτερα η κορτιζόλη μεταφέρεται συζευγμένη με αντίστοιχη σφαιρίνη των γλυκοκορτικοειδών. Όπως και η τεστοστερόνη και η οιστραδιόλη (σφαιρίνες που συζεύγνυνται με τις ορμόνες του φύλου). Σε μερικές περιπτώσεις το στεροειδές εκκρίνεται από ένα κύτταρο και μετατρέπεται σε ενεργό στο κύτταρο στόχο. Π.χ. ανδρογόνο εκκρίνεται από τις γονάδες και μετατρέπεται σε οιστρογόνο στον εγκέφαλο

**Ένζυμα που εμπλέκονται στην βιοσύνθεση των στεροειδών:**

Παλιά ονοματολογία

**P450** (δεσμολάση της χοληστερίνης)

**3β-DH** (δεϋδρογονάση)

**P450<sub>C17</sub>** (υδροξυλάση/λυάση)

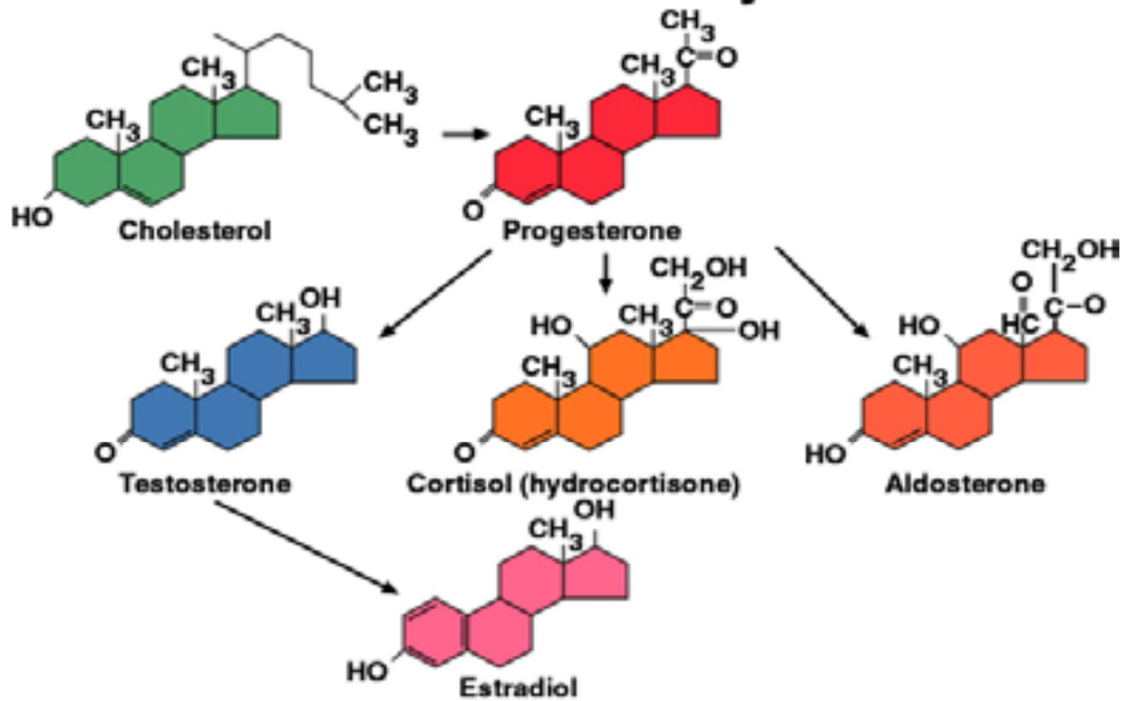
**P450<sub>C21</sub>** (21-υδροξυλάση)

**P450<sub>C11</sub>** (11-υδροξυλάση)

**P450<sub>C11AS</sub>** (συνθετάση της αλδοστερόνης)

**P450<sub>aro</sub>** (αρωματάση)

# Steroid Hormone Synthesis



Ανάλογα με την περιοχή παραγωγής τους έχουμε :

**Ορμόνες του φλοιού των επινεφριδίων:**

Στον φλοιό διακρίνονται ιστολογικά τρεις ζώνες:

- Εξωτερική (σπειροειδής), που παράγει τα αλατοκορτικοειδή (αλδοστερόνη)
- Μεσαία (δεσμιδωτή/στηλιδωτή), που παράγει τα γλυκοκορτικοειδή (κορτιζόλη)
- Εσωτερική (δικτυωτή), που παράγει τα ανδρογόνα-γεννητικές ορμόνες

Οι κορτικοστεροειδείς ορμόνες ρυθμίζουν τα επίπεδα των υδατανθράκων (γλυκοκορτικοειδή), εξασφαλίζουν την ισορροπία των αλάτων (αλατοκορτικοειδή), εξασφαλίζουν την αναπαραγωγή (ορμόνες των γονάδων). Επιπλέον εμπλέκονται στον μηχανισμό της φλεγμονής, στο στρες, στην καρδιαγγειακή λειτουργία, στον μεταβολισμό, στην οστεοποίηση, στην συμπεριφορά, στη διάθεση.

**Θεραπευτικές χρήσεις των επινεφριδιακών κορτικοειδών**

Θεραπεία υποκατάστασης στην πρωτοπαθή επινεφριδιακή ανεπάρκεια (νόσος Addison), Θεραπεία υποκατάστασης σε δευτεροπαθή ή τριτοπαθή επινεφριδιακή

ανεπάρκεια, Διάγνωση του συνδρόμου Cushing, Θεραπεία υποκατάστασης για την συγγενή επινεφριδιακή υπερπλασία, Ανακούφιση των συμπτωμάτων φλεγμονής, Θεραπεία αλλεργιών. Προσοχή στο ισοζύγιο  $Ca^{2+}$

**Σχέση δομής δράσης κορτικοστεροειδών**

**A) 9(α) –F και γενικά 9 (α) υποκαταστάτες**

**B) 11β-OH**

**Γ) 2 (α)- CH<sub>3</sub>**

**Αυξάνουν την δράση (γλυκοκορτικοειδών & αλατοκορτικοειδών)**

**A) 16(α)-OH**

**B) 16 (α)-CH<sub>3</sub>**

**Γ) 16 (β)-CH<sub>3</sub>**

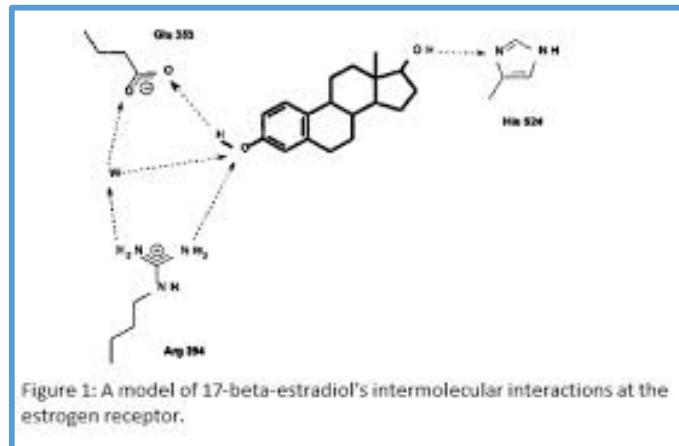
**Δ) 16(α) & 17(β) κεταλικοί υποκαταστάτες**

**Οι παραπάνω τροποποιήσεις μειώνουν την αλατοκορτικοειδή δράση**

**Εισαγωγή διπλού δεσμού μεταξύ C<sub>1</sub> & C<sub>2</sub> & του υποκαταστάτη 6(α) F οδηγεί σε αύξηση την γλυκοκορτικοειδή και αντιφλεγμονώδη δράση**

**Ποιές τροποποιήσεις ενισχύουν την σύνδεση με τον υποδοχέα**

- Εισαγωγή δδ ανάμεσα στους C<sub>1</sub> & C<sub>2</sub>
- Έτσι αλλάζει ο δακτύλιος A και η συνολική διαμόρφωση του μορίου, με αποτέλεσμα καλύτερη προσέγγιση & αλληλεπίδραση του μορίου με τον υποδοχέα και αύξηση της αντιφλεγμονώδους δράσης.
- Η 11β-OH είναι ουσιώδης για την σύνδεση με τον υποδοχέα
- Ο ρόλος του 9(α)-F υποκαταστάτη, λόγω του επαγωγικού του φαινομένου κάνει «πιο όξινη» την ομάδα 11β-OH και ισχυρότερη την σύνδεση, κάνει πιο ανθεκτική στην οξείδωση την ομάδα 11β-OH
- Η 11β-(=O) είναι λιγότερο δραστική



## Αναστολείς της σύνθεσης αδρενοκορτικοειδών-I

### Μετυραπόνη.

Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του συνδρόμου Cushing και μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τον έλεγχο της επινεφριδιακής λειτουργίας παρεμβαίνοντας στη σύνθεση των κορτικοστεροειδών αναστέλλοντας το τελικό στάδιο της σύνθεσης των γλυκοκορτικοειδών. Οι παρενέργειες μπορεί να είναι κατακράτηση αλάτων και ύδατος, υπερτρίχωση, παροδική ζάλη και γαστρεντερικές διαταραχές.

### Αμινογλουτεθιμίδη.

Αναστέλλει τη μετατροπή της χοληστερόλης σε πρεγνενολόνη, οπότε μειώνεται η σύνθεση των ορμονικά δραστικών στεροειδών. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού (σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόλη) μειώνοντας την παραγωγή ανδρογόνων και οιστρογόνων. Τέλος χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση των κακοήθων όγκων του φλοιού των επινεφριδίων.

Η κετοконаζόλη. Είναι αντιμυκητησιακό φάρμακο. Αναστέλλει σύνθεση όλων των γοναδικών και επινεφριδιακών στεροειδών ορμονών. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ασθενών με σύνδρομο Cushing.

Η μιφεπριστόνη. Ανταγωνιστής των γλυκοκορτικοειδών και αντιπρογεσταγόνο.

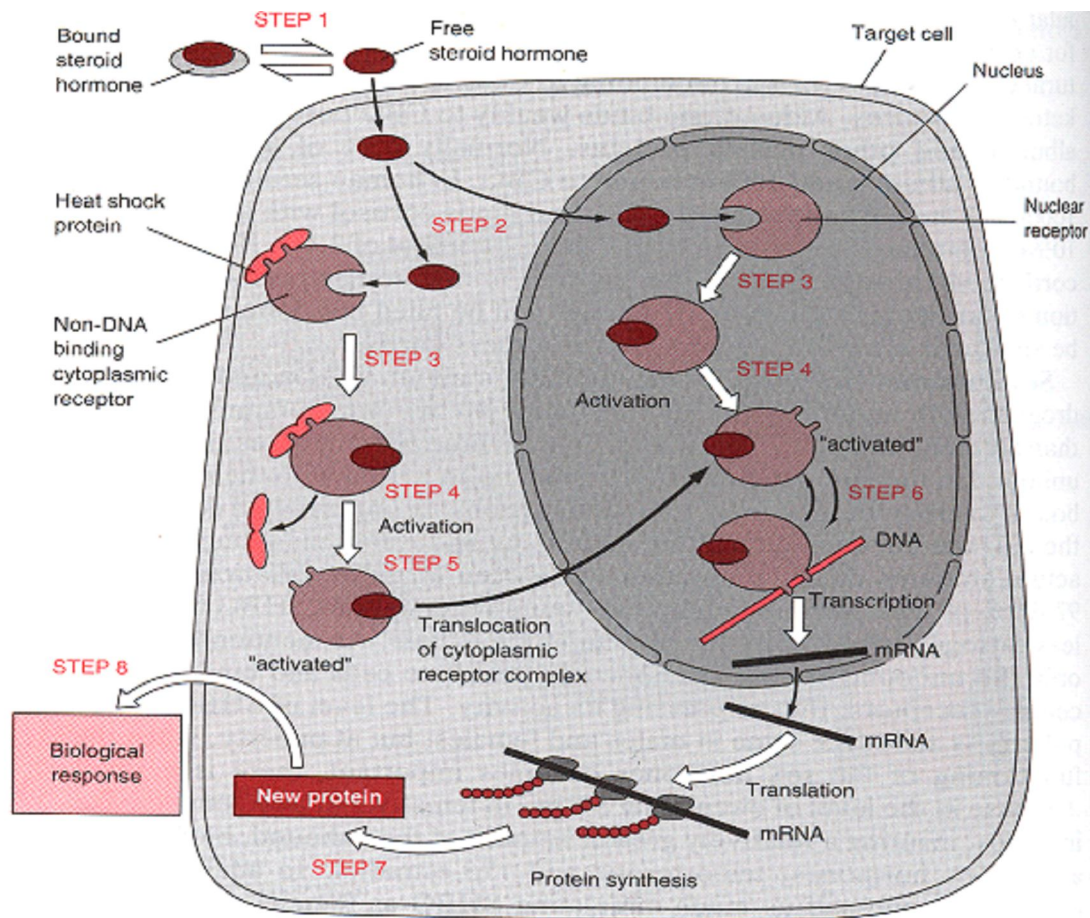
**Η σπιρονολακτόνη.** Αναστέλλει την επαναρρόφηση νατρίου από το νεφρό. Αποτελεσματική για τον υπεραλδοστερονισμό. Χρησιμοποιείται για τη θεραπεία υπερτρίχωσης σε γυναίκες.

**Ορμόνες του ΩΧΡΟΥ ΣΩΜΑΤΙΟΥ & ΤΩΝ ΩΟΘΗΚΩΝ:** η προγεστερόνη και η οιστραδιόλη. Προέρχονται από τα ανδρογόνα με αρωματοποίηση ενζυμική, από την **αρωματάση**, ένζυμο του ενδοπλασμικού δικτύου. Το ένζυμο βρίσκεται στις ωοθήκες αλλά και σε άλλους ιστούς και των δύο φύλων. Καταλύει υδροξυλιώσεις και αποσπάσεις νερού

**Ορμόνες των όρχεων:** Τεστοστερόνη και Διυδροτεστοστερόνη. Κύτταρα στόχων μετατρέπουν την τεστοστερόνη (προ-ορμόνη) σε DHT. Η DHT είναι 10 φορές ισχυρότερη και αποτελεί την ισχυρότερη ορμόνη του άρρενος.

Οι προγεστίνες αποτελούν το πρώτο κοινό προϊόν για όλες τις στεροειδείς ορμόνες

### Μηχανισμός δράσης των στεροειδών ορμονών

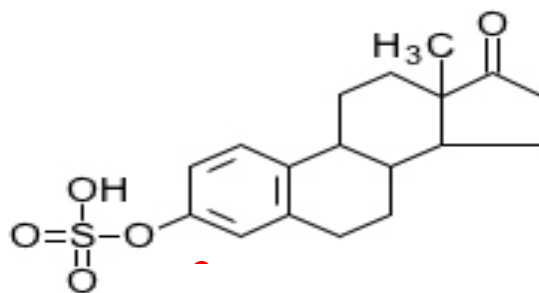


- Είναι διαλυτές στην μεμβράνη του πλάσματος και έτσι διαπερνούν στην κυτοσόλη
- Δεσμεύονται σε ενδοκυτταρικούς υποδοχείς που βρίσκονται είτε στην κυτοσόλη ή στον πυρήνα
- Το σύμπλοκο ορμόνης –υποδοχέα ενεργεί σαν μεταγραφικός παράγοντας που προάγει ή όχι την μεταγραφή γονιδίων.
- Επειδή προάγουν την πρωτεϊνική σύνθεση, καθυστερεί η εμφάνιση των αποτελεσμάτων τους, διαρκούν όμως περισσότερο από ότι άλλων ορμονών.

### Η δομή ενός τυπικού υποδοχέα στεροειδούς περιλαμβάνει

1. Μεταβλητή περιοχή– αλληλεπιδρά με άλλους μεταγραφικούς παράγοντες
2. Περιοχή σύζευξης με το DNA, zinc finger(πρωτεΐνη ψευδαργύρου)
3. Περιοχή διμερισμού του συμπλόκου υποδοχέα-ορμόνης
4. Περιοχή δέσμευσης της ορμόνης

**Μεταβολισμός-απέκκριση.** Η διάρκεια ζωής είναι μερικές ώρες. Η αδρανοποίηση τους επιτυγχάνεται με υδροξυλιώσεις και συζεύξεις με γλυκουρονικό ήθειικό οξύ στο ήπαρ. Αποβάλλονται από τα νεφρά και το ήπαρ. Το παράδειγμα δείχνει το προϊόν σύζευξης με τοθειικό οξύ.



### Οιστρογόνα

#### Ταξινόμηση

**Φυσικά :** οιστραδιόλη, οιστριόλη, οιστρόνη

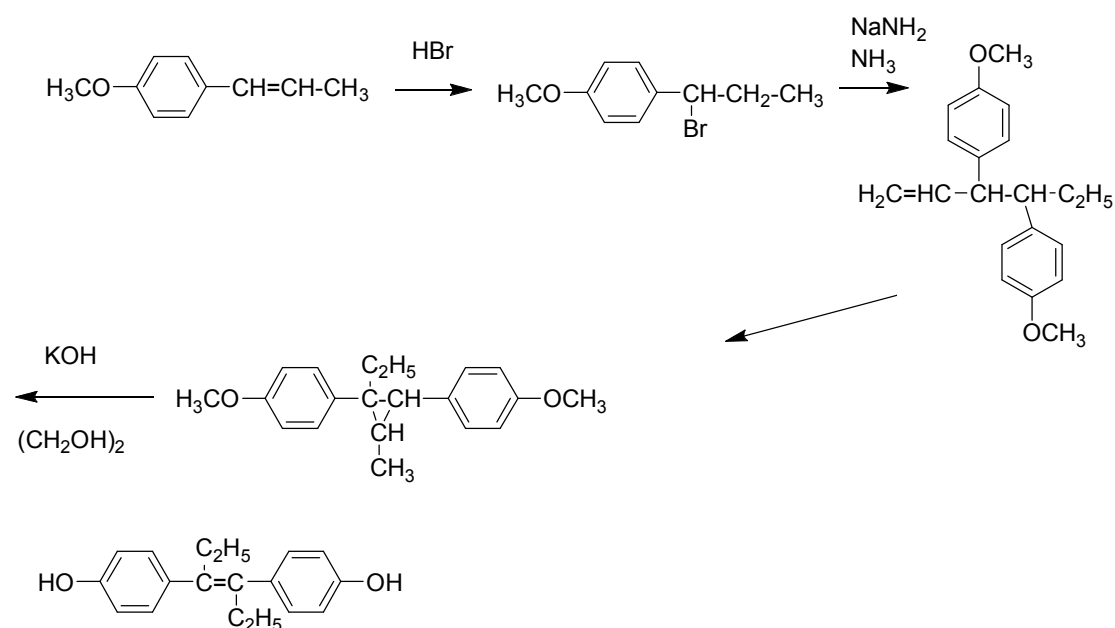
**Εστεροποιημένα στην θέση 3-προφάρμακα** (η εστεροποίηση τα κάνει περισσότερο λιπόφιλα και παρατείνει την δράση)

### Συζευγμένα (με οιστρόνη)

**Ημισυνθετικά:** παράγωγα της οιστραδιόλης που έχουν μια 17 αιθινυλ-ομάδα ή μια αιθερική στη θέση 3. Και οι δύο αλλαγές συνδέονται με αύξηση της δράσης

**Συνθετικά :** παράγωγα **στιλβενίου** (είναι επίπεδα μόνιμα ή προσωρινά είτε λόγω των συζευγμένων δδ που συνδέουν τα φαινολικά OH είτε λόγω της περιστροφής των φαινολικών ομάδων γύρω από τους απλούς δεσμούς. Έχουν 2 μόνο δακτυλίους ενώ τα στεροειδή έχουν 4. Τα 2 φαινολικά OH βρίσκονται σε απόσταση ανάλογη με των φυσικών.

Σύνθεση στιλβεστρόλης



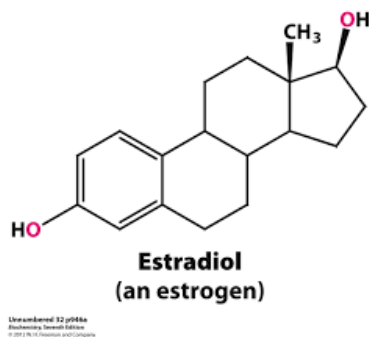
Ιδιαίτερα:

- **Φυσικά:** οιστραδιόλη (το ισχυρότερο) οιστρόνη, οιστριόλη, παράγονται στις γυναίκες. Όταν χορηγούνται από το στόμα έχουν μικρή βιοδιαθεσιμότητα διότι υπόκεινται σε μεγάλο μεταβολισμό πρώτης διόδου.
- **Θεραπευτικές χρήσεις:** αντισύλληψη, μετεμμηνοπαυσιακή ορμονική θεραπεία και οστεοπόρωση, πρωτοπαθής υπογοναδισμός.

- **Φαρμακοκινητική:** τα φυσικά οιστρογόνα απορροφώνται εύκολα από τον γαστρεντερικό σωλήνα, το δέρμα, τους βλεννογόνους και ενδομυϊκά. Όταν χορηγούνται από το στόμα μεταβολίζονται γρήγορα.
- Συνθετικά: υπόκεινται σε μικρότερο μεταβολισμό πρώτης διόδου και είναι πιο αποτελεσματικά όταν χορηγούνται από το στόμα.
- Τα συνθετικά απορροφούνται καλά από το δέρμα, τους βλεννογόνους και όταν χορηγούνται από το στόμα.
- Μεταβολίζονται πιο αργά και επειδή είναι λιποδιαλυτά, αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό από τον οποίο απελευθερώνονται βραδέως.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: ναυτία, εμετός, οίδημα, πονοκέφαλος, υπέρταση, ευαισθησία μαστών.

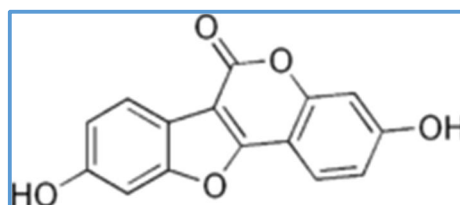
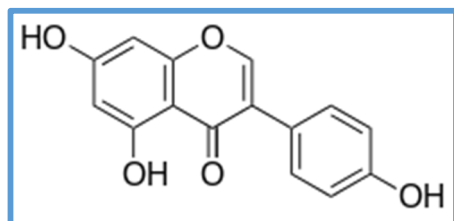
### Σχέσεις δομής-Δράσης οιστρογόνων



Ο πυρήνας των στεροειδών δεν κρίνεται απαραίτητος για την οιστρογονική δράση πχ η κουμεστρόλη και η γενιστεΐνη, φυτικής προέλευσης μόρια που δεν τον έχουν, παρουσιάζουν οιστρογονική δράση.

#### Γενιστεΐνη

#### κουμεστρόλη

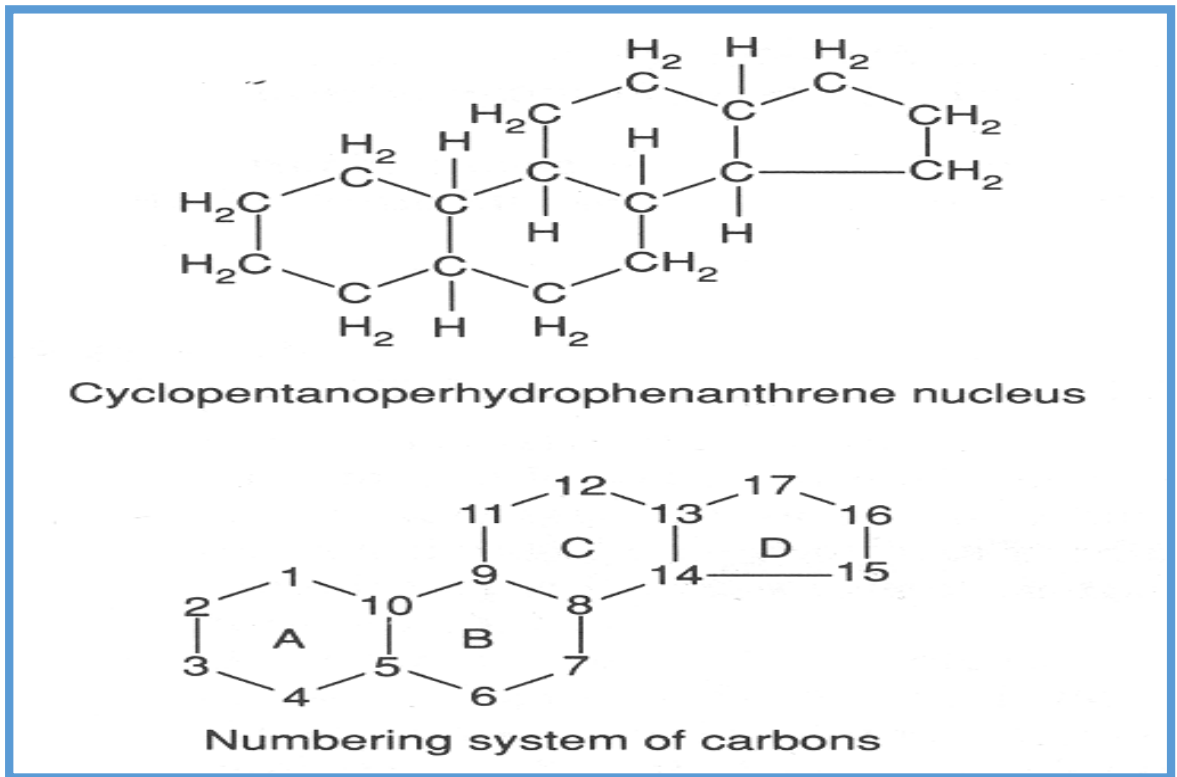




**Αντίθετα είναι απαραίτητη η παρουσία αρωματικών δακτυλίων και φαινολικών ΟΗ.**

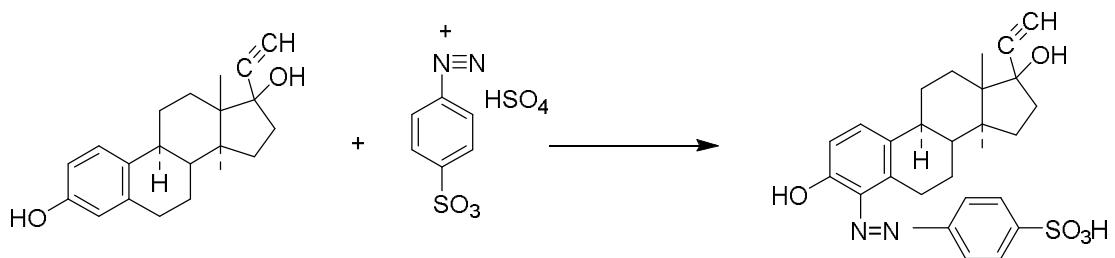
Η οδός χορήγησης παίζει ρόλο. Στην υποδόρια χορήγηση η δραστικότητα ακολουθεί τη σειρά: **Οιστραδιόλη, οιστρόνη, οιστριόλη**. Στην per os όμως: **Οιστριόλη, οιστραδιόλη, οιστρόνη**. Η οιστραδιόλη στην λήψη από το στόμα αδρανοποιείται ταχύτατα μεταβολιζόμενη στο ήπαρ.

- Η εισαγωγή μιας αιθινυλ-ομάδας στην θέση 17- κάνει το μόριο ανθεκτικό και δραστικό per os
- Η μεθυλίωση της 3-ΟΗ ομάδας κάνει το μόριο ανθεκτικό και δραστικό per os
- Οξικοί και βενζοϊκοί εστέρες οδηγούν σε ανθεκτικότερα μόρια με μεγαλύτερη διάρκεια δράσης.
- Εισαγωγή **ΟΗ στους άνθρακες της θέσης 6, 7 ή 11** μειώνουν την οιστρογονική δράση
- Για τα συνθετικά παράγωγα η εισαγωγή επιπλέον υποκαταστατών στον αρωματικό δακτύλιο ή η μετατόπιση των ΟΗ σε άλλες θέσεις μειώνει απότομα την Δράση
- **Ο Α δακτύλιος πρέπει να είναι φαινολικός με ΟΗ στον C3 και**
- είναι υπεύθυνος για την εκλεκτική και υψηλή ικανότητα πρόσδεσης στους υποδοχείς των οιστρογόνων
- Οι άλκυλο υποκαταστάτες στο δακτύλιο Α μειώνουν την δέσμευση
- Αντίθετα στους C & D την διευκολύνει
- Στον D Δακτύλιο ΟΗ ή κετονική ομάδα στον C17

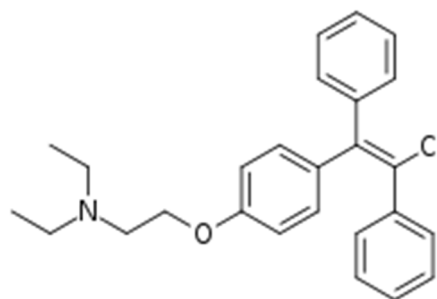


### Ποσοτικός προσδιορισμός οιστρογόνων

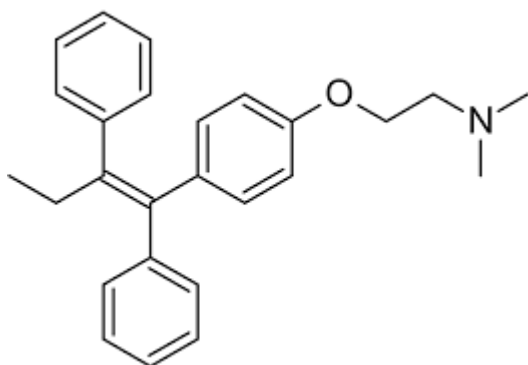
Χρωματομετρικά, μέσω διαζώτωσης και σύζευξης για την παραγωγή διαζωνιακού άλατος Φασματοφωτομετρικά



**Αντιοιστρογόνα:** δρουν ως συναγωνιστικοί ανταγωνιστές ή σε χαμηλή συγκέντρωση οιστρογόνων ως ασθενείς αγωνιστές.



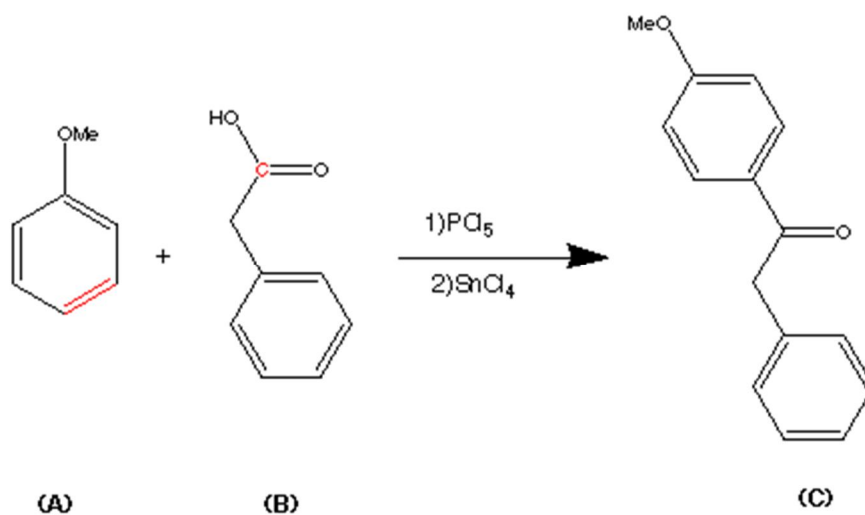
- **Κλομιφαίνη:** διεγείρει την ωορρηξία.
- **Ταμοξιφαίνη:** θεραπεία του προχωρημένου καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

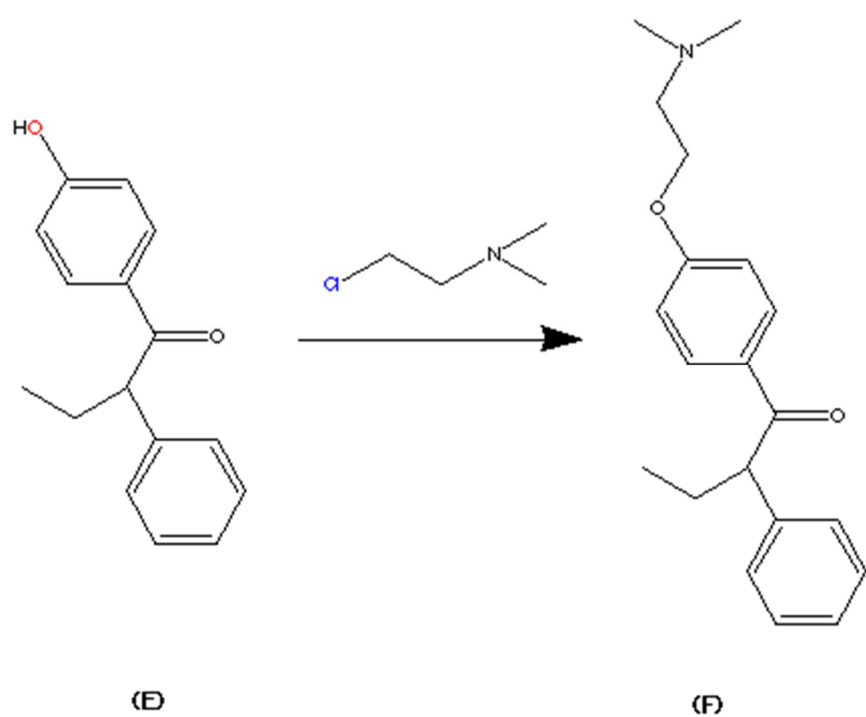
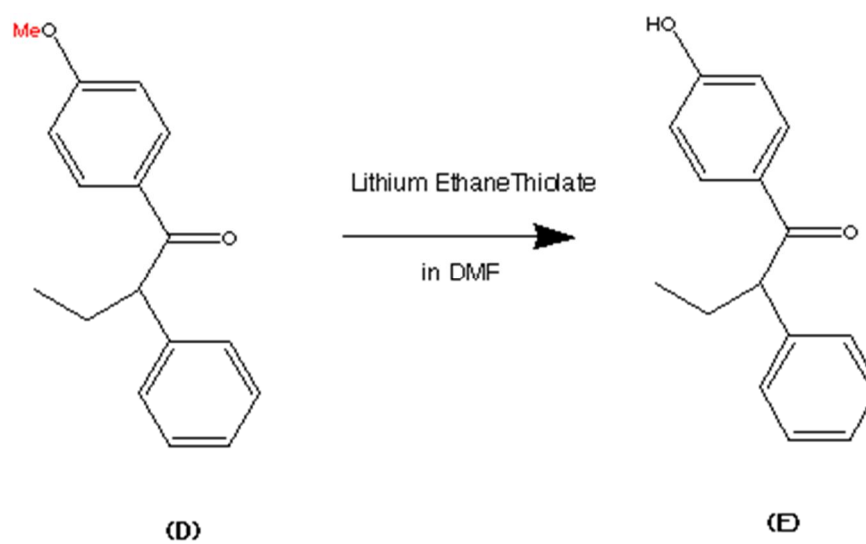
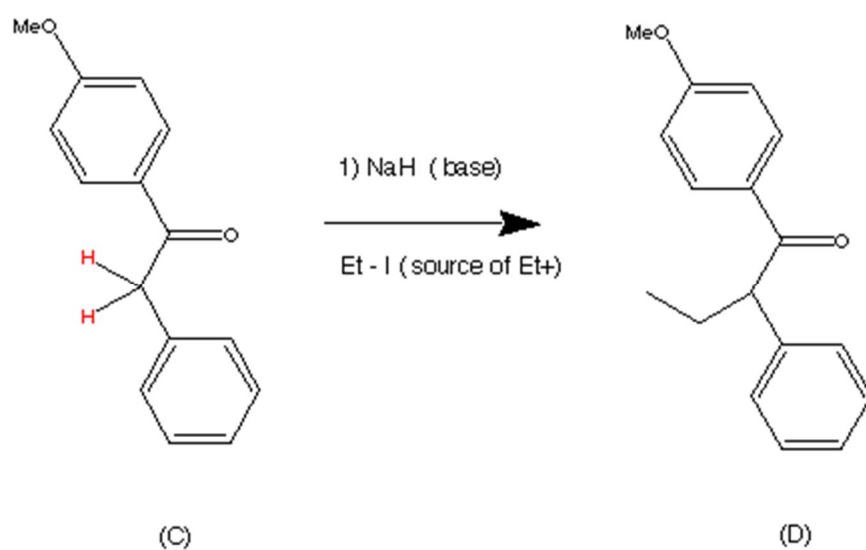


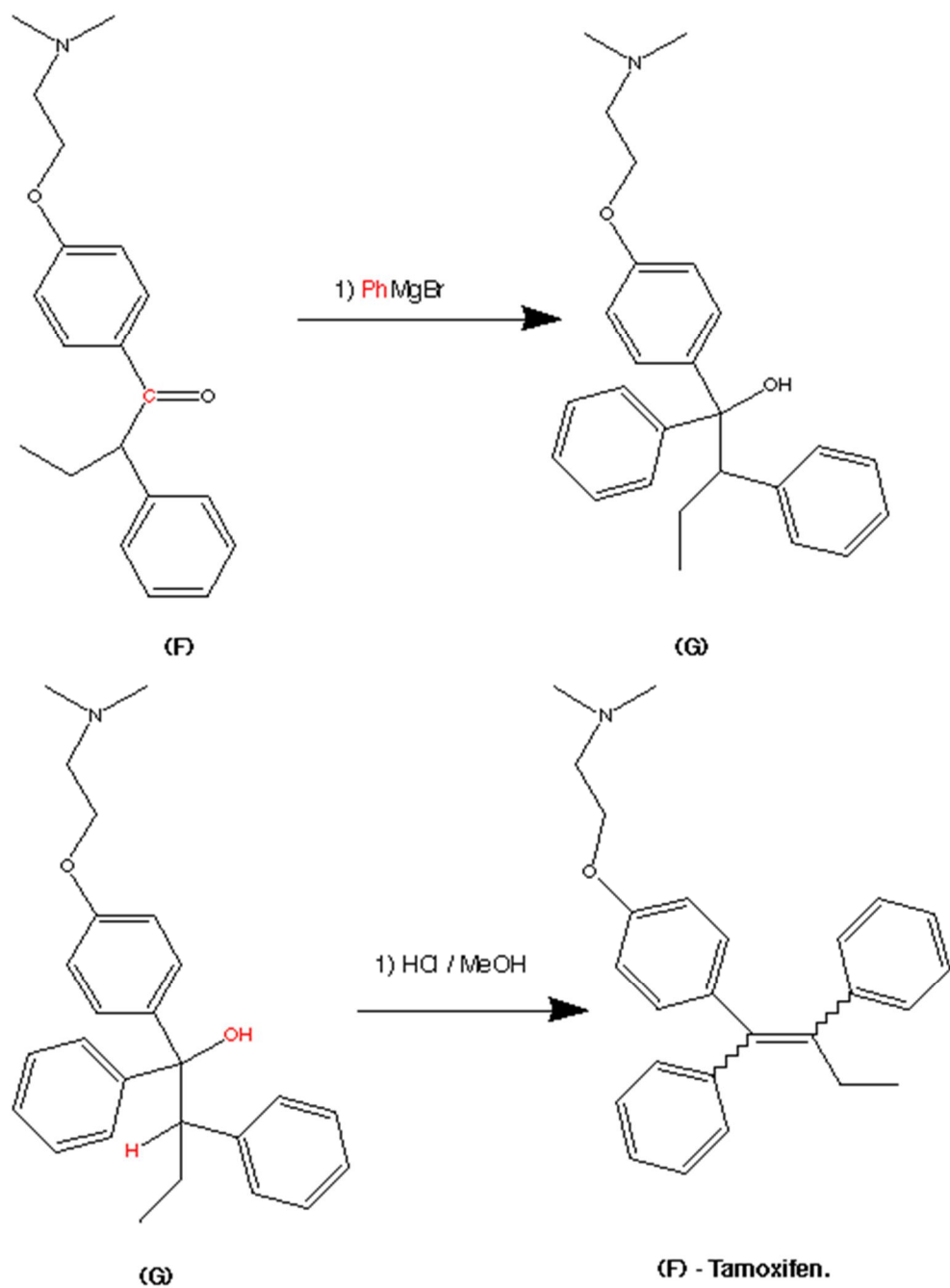
Προσδιορίζονται ποσοτικά με άνυδρη ογκομέτρηση με N/10 HClO<sub>4</sub>

#### Σύνθεση της ταμοξιφαίνης Ρακεμικό, μίγμα cis & trans

*Journal of Organic Chemistry 1982 , 47, Pages 2387-2393. An early synthesis of Tamoxifen : Production of non stereo specific products.*







**Προγεστερόνη.** Φυσικό προγεσταγόνο παράγεται και από τις γυναίκες και από τους άντρες. Στις γυναίκες συμβάλλει στη ρύθμιση της ωθηλακιορρηξίας, στην εμφύτευση του εμβρύου στο ενδομήτριο και στη δημιουργία ευνοϊκών συνθηκών για την κύηση.

#### Συνθετικά ανάλογα

Θετικά αποτελέσματα λαμβάνονται όταν στις θέσεις **C3, C6, C16, C17, C19** γίνονται οι παρακάτω αλλαγές:

**17 (α)-αιθινυλ, 17(α)-μεθυλ, 17(α) υδροξυ**

## 16 μεθυλεν, 6-χλωρο, 6-μεθυλο

**Απουσία μεθυλίου από τον C19 οδηγεί σε μεγάλη αύξηση οιστογενούς δράσης. Ανάμεσα στα 19-νορστεροειδή μεγαλύτερη per os δράση έχουν τα 17-αιθινυλ-, όπως και τα 6-μεθυλο, 6-χλώρο και 18- μεθυλενο.**

Αντισύλληψη μαζί με οιστρογόνα. Η προγεστερόνη δε χρησιμοποιείται ευρέως μόνη της επειδή **μεταβολίζεται γρήγορα κι έχει μικρή βιοδιαθεσιμότητα**. Τα **συνθετικά προγεστάγονα** που χρησιμοποιούνται στην αντισύλληψη είναι περισσότερο σταθερά στο μεταβολισμό της πρώτης διόδου. Έλεγχος της δυσλειτουργικής αιμορραγίας της μήτρας, η θεραπεία της δυσμηνόρροιας, η καταστολή της γαλακτοφορίας μετά τον τοκετό, η αντιμετώπιση της ενδομητρίωσης και η αντιμετώπιση του καρκίνου του ενδομητρίου.

**Συνδυασμένο χάπι:** οιστρογόνα+προγεσταγόνα (τριφασικό σχήμα), λαμβάνονται για 21 μέρες και ακολουθεί 7ήμερη διακοπή που επάγει την εμμηνορρυσία.

**χάπια προγεσταγόνων:** περιέχουν 1 προγεσταγόνο (μίνι χάπια) και λαμβάνονται καθημερινά. Είναι λιγότερο αποτελεσματικά από το συνδυασμένο χάπι.

**Εμφυτεύματα προγεσταγόνων:** 6 κάψουλες που περιέχουν λεβονοργεστρέλη, στο μέγεθος σπύριτου η καθεμία, τοποθετούνται υποδόριως στο άνω τμήμα του βραχίονα. Το προγεσταγόνο απελευθερώνεται αργά από τις κάψουλες παρέχοντας αντισυλληπτική προστασία για 5 χρόνια περίπου.

**Αντισύλληψη μετά τη συνουσία:** υψηλές δόσεις οιστρογόνων χορηγούνται εντός 72 ωρών από τη συνουσία και συνεχίζονται 2 φορές την ημέρα για 5 μέρες (χάπι του επόμενου πρωινού).

**Αντιπρογεσταγόνα:** Η χορήγηση της **μιφεπριστόνης**, ανταγωνιστής, στα πρώτα στάδια της κύησης οδηγεί σε αποβολή του εμβρύου.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Αιμορραγία της μήτρας και ατελής έκτρωση. Χορήγηση σε συνδυασμό με προσταγλαδίνη E1 η κύηση διακόπτεται αποτελεσματικά.

Χρησιμοποιείται και για **αντισύλληψη**.

**Αντισυλληπτικά από το στόμα/εμφυτεύματα:** Εμποδίζουν την ωοθυλακιορρηξία, ελαττώνουν την παραγωγή ή την ωρίμανση των γαμετών, παρεμβαίνουν στην κύηση ή αναστέλλουν την ωορρηξία. Αντισυλληπτικά από το στόμα **αντενδείκνυνται** σε ασθενείς

με αγγειακή εγκεφαλική και θρομβοεμβολική νόσο, οιστρογόνο-εξαρτώμενα νεοπλάσματα, ηπατική νόσο και ημικρανίες.

### **Ανδρογόνα**

Είναι μία ομάδα στεροειδών που έχουν αναβολική ή και αρρενοποιητική δράση και στα δύο φύλα. Η σημαντικότερη ορμόνη σε αυτή την κατηγορία είναι η τεστοστερόνη. Οι συνθετικές διαφοροποιήσεις της δομής των ανδρογόνων αποσκοπούν: στην τροποποίηση της διαλυτότητας και της ευαισθησίας σε ενζυμική διάσπαση και στο διαχωρισμό των αναβολικών και των ανδρογόνων δράσεων

### **Θεραπευτικές χρήσεις**

#### **Αναβολικές**

Θεραπεία γεροντικής οστεοπόρωσης και σοβαρών εγκαυμάτων, ανάρρωση από εγχειρήσεις ή από χρόνιες εξαντλητικές νόσους.

#### **Μη εγκεκριμένη χρήση:**

Αύξηση μυϊκής μάζας, μυϊκής δύναμης και της επιθετικότητας σε αθλητές

#### **Ανδρογονικές**

χρησιμοποιούνται σε άνδρες με ανεπαρκή έκκριση ανδρογόνων.

**Ανάπτυξη** : Σκελετική ανάπτυξη σε αγόρια με υποφυσιακό νανισμό.

**Ενδομητρίωση** (έκτοπη ανάπτυξη του ενδομητρίου)

### **Σχέση δομής δράσης ανδρογόνων**

- Απαραίτητη η παρουσία των ομάδων 3-C=O και 17-OH
- Το αντίθετο εξαφανίζει την δράση
- Η εστεροποίηση της 17-OH οδηγεί σε παρατεταμένη δράση
- Αλκυλίωση της τεστοστερόνης στην θέση C17 αυξάνει τη δράση per os
- Αντικατάσταση του 5μελούς δακτυλίου από εξαμελή δίνει 2πλασια δράση της τεστοστερόνης
- Υποκατάσταση στη θέση 9(α) με F και στην 11β-OH δίνει την ένωση halotestin με δράση 5πλάσια της τεστοστερόνης
- Η εισαγωγή μεθυλίου στην θέση C6 ενισχύει την δράση της τεστοστερόνης
- Αιθινική ομάδα στην θέση C17 δίνει οιστρογενή δράση

Απομάκρυνση της CH<sub>3</sub> ομάδας από τον C10 υποστηρίζει δράση προγεστερόνης και αναβολική & δεν εξαφανίζει την ανδρογόνο

### Σχέση δομής δράσης αναβολικών

- I. Η φύση του υποκαταστάτη στον C17 καθορίζει την αύξηση της αναβολικής δράσης
- II. Η εστεροποίηση του 17β-OH με οργανικά οξέα ή η εισαγωγή άλκυλομάδας στον C17α-, αυξάνει την αναβολική δράση αλλά και την διάρκεια δράσης
- III. Πόσο ακόρεστο είναι το σύστημα
- IV. (αν αναχθεί η 3C=O, αυξάνεται η αναβολική σε βάρος της ανδρογενοσύς)
- V. Αν μπει δδ στην θέση 1,2 μειώνεται η αναβολική σε όφελος της ανδρογενοσύς
- VI. Η εισαγωγή Cl ή F αυξάνει την αναβολική δράση περισσότερο από την ανδρογενή
- VII. Η 4-OH αυξάνει την αναβολική σε βάρος της ανδρογενοσύς

### Αντιανδρογόνα

Ανταγωνίζονται τη δράση των ανδρικών ορμονών παρεμβαίνοντας στη σύνθεση των ανδρογόνων ή καταλαμβάνοντας τους υποδοχείς τους. Δρουν ως συναγωνιστικοί ανταγωνιστές των ανδρογόνων. Αναστέλλουν τη δράση των ανδρογόνων στο κύτταρο στόχο.

Η οξική κυπροτερόνη έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της υπερτρίχωσης στις γυναίκες, ενώ η φλουταμίδη έχει χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία του καρκίνου του προστάτη στους άνδρες.

### Τροποποίηση φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων

Η λιποδιαλυτότητα ή η υδατοδιαλυτότητα επιτυγχάνεται με την εστεροποίηση των ελευθέρων υδροξυλίων. Η λιποδιαλυτότητα μειώνει την ταχύτητα απελευθέρωσης από το σημείο εφαρμογής πχ της ενδομυϊκής χορήγησης. Λιπόφιλα μόρια συνιστώνται για εφαρμογή στο δέρμα, έχουν καλύτερη απορρόφηση. Υδατοδιαλυτά μόρια χρειάζονται για την ενδοφλέβια εφαρμογή. Σημαντική και η εξειδίκευση στην κατανομή για παράδειγμα η χοληστερόλη βρίσκεται σε μεγαλύτερη συγκέντρωση στον φλοιό των επινεφριδίων. Έτσι η 19-ιώδο (<sup>131</sup>I) χοληστερόλη χρησιμοποιείται σαν διαγνωστικό σε νόσους των ασθενειών του φλοιού.



### Έλεγχος ταυτότητας για τα μόρια που περιέχουν φαινολικό ΟΗ

Οι παρακάτω αντιδράσεις μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον ποιοτικό έλεγχο

- I. Αντίδραση με βρωμιούχο νερό δίνει βρωμοπαράγωγα (κίτρινου χρώματος)
- II. Υδρόλυση των εστέρων δίνει την φαινόλη της οποίας προσδιορίζεται το στ
- III. Από την αλκαλική υδρόλυση των εστέρων παρουσία υδροξυλαμίνης (παράγεται το υδροξαμικό οξύ που αντιδρά με  $\text{FeCl}_3$  και δίνει το αντίστοιχο έγχρωμο παράγωγο)
- IV. Τα μόρια με τριπλό δεσμό αποχρωματίζουν το διάλυμα του  $\text{KMnO}_4$  και το βρωμιούχο νερό

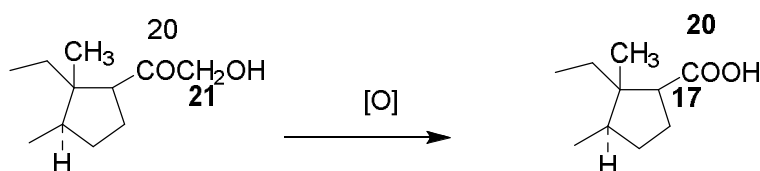
### Έλεγχος περιεκτικότητας για τα μόρια που περιέχουν φαινολικό ΟΗ

- Ακετυλίωση
- Βρωμιομετρία
- χρωματομετρική

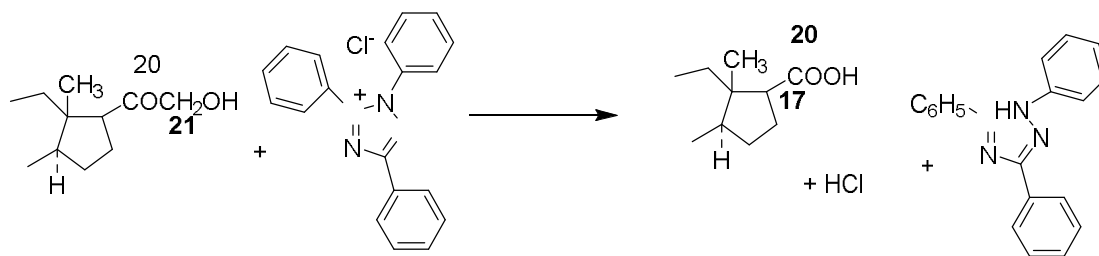
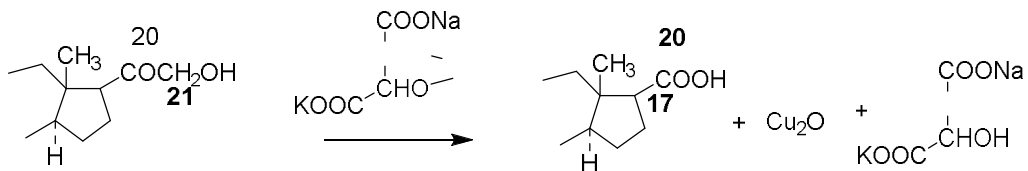
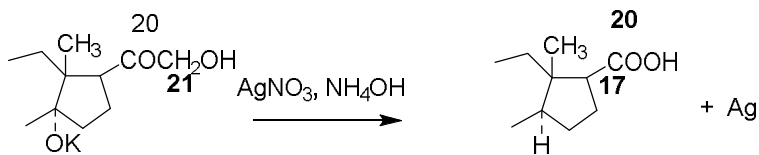
### Έλεγχος ταυτότητας

Αντιδράσεις που οφείλονται στην αναγωγική ικανότητα της  $\alpha$ -κετολικής ομάδας

Η 20-κετο-21-υδροξυ-ομάδα οξειδώνεται σε καρβοξύλιο



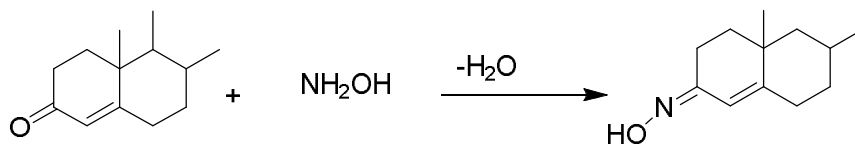
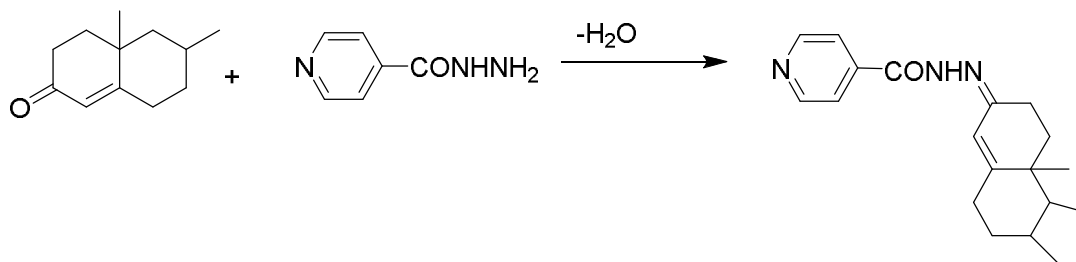
Αντιδράσεις που οφείλονται στην αναγωγική ικανότητα της  $\alpha$ -κετολικής ομάδας



### Αντιδράσεις που οφείλονται στην κετονική ομάδα στην θέση 3

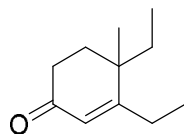
Σχηματισμός άχρωμων ή έγχρωμων προϊόντων:

- οξιμών,
- υδραζονών,
- σεμικαρβαζονών,
- θειοσεμικαρβαζονών



### Αντιδράσεις που οφείλονται στην $\alpha,\beta$ ακόρεστη κετονική ομάδα στην θέση 3

Στην παρουσία της οφείλεται η απορρόφηση στην υπεριώδη περιοχή του φάσματος UV . Η ιδιότητα χρησιμοποιείται για τον ποσοτικό προσδιορισμό.



### Ινσουλίνη

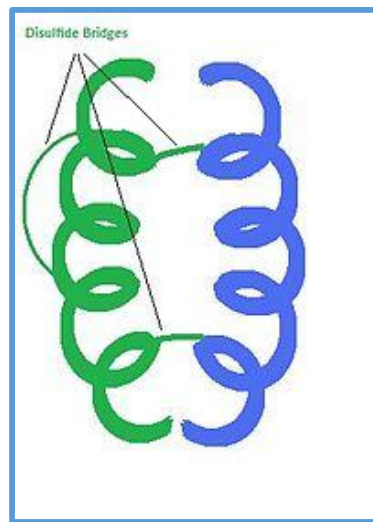
Η ινσουλίνη είναι ορμόνη που παράγεται σε ειδική μοίρα του παγκρέατος στα νησίδια του Langerhans ή στα Β-κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά πρώτα παράγουν ένα πρόδρομο μόριο την προΐνσουλίνη, η οποία μετατρέπεται σε ινσουλίνη μετά την αφαίρεση του μεσαίου τμήματος της. Παίζει πρωτεύοντα ρόλο στον μεταβολισμό των υδατανθράκων (σακχάρων) του οργανισμού. Δρα σε όλους τους ιστούς του σώματος (ιδιαίτερα όμως στο ήπαρ, στους μύες και στο λιπώδη ιστό), βοηθώντας στην πρόσληψη της γλυκόζης από τα κύτταρα. Η ινσουλίνη, αλληλεπιδρώντας με άλλα ρυθμιστικά πεπτιδία και νευροδιαβιβαστές, μπορεί να ενεργοποιήσει διεργασίες που σχετίζονται με την **τροφική συμπεριφορά, τη μάθηση και τη μνήμη**, ενώ δυνητικά εμπλέκεται και στην **ενδοεπικοινωνία εγκεφαλικών δομών**, συγκεκριμένα του **υποθαλάμου και του μεταξιακού συστήματος**.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η αποδοτική δράση της ινσουλίνης στον εγκέφαλο είναι απαραίτητη για τη διατήρηση της ενέργειας, των επιπέδων της γλυκόζης και της λιπιδικής ομοιόστασης.

Η ανεπάρκεια της ινσουλίνης προκαλεί την νόσο του σακχαρώδη διαβήτη (τύπου 1 ή τύπου 2). Η ορμόνη αυτή έχει παρασκευαστεί συνθετικά από το 1921 και χορηγείται σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη. Παρασκευάζεται και με βάση την ινσουλίνη από ζώα, κυρίως χοίρους. Σήμερα παρασκευάζεται - με την τεχνική της γενετικής μηχανικής - και από βακτήρια.

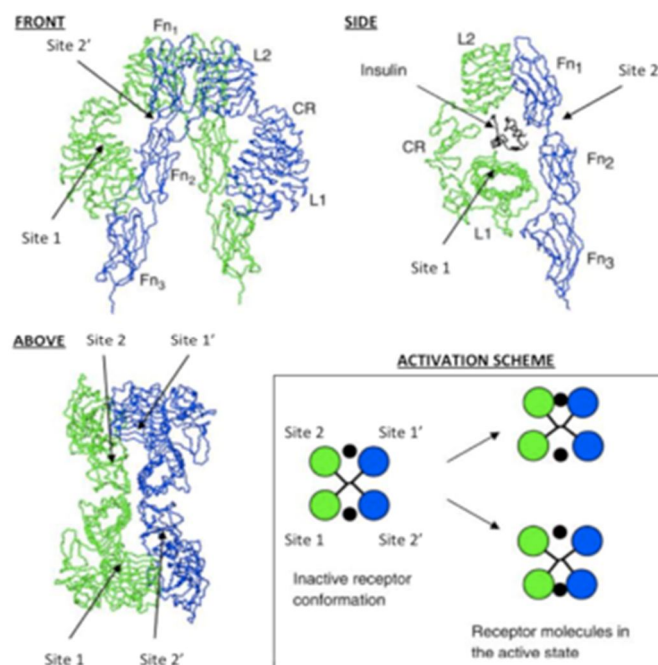
Αποτελείται από 2 πολυπεπτιδικές αλυσίδες ενώνονται μεταξύ τους με δισουλφιδικούς δεσμούς. Συνολικά αποτελείται από 51 αμινοξέα. **21 Στην  $\alpha$ -αλυσίδα και 30 στην  $\beta$ -αλυσίδα**. Ο Zn είναι αναγκαίος για την αποθήκευση και την έκκριση

της ινσουλίνης. Ο ψευδάργυρος χρειάζεται για την παραγωγή, έκκριση και ενεργοποίηση των υποδοχέων της ινσουλίνης των κυττάρων. -



### Υποδοχέας της ινσουλίνης

Διαμεμβρανικός υποδοχέας, που ενεργοποιείται από τις ινσουλίνη, IGF-I, IGF-II και ανήκει στην ομάδα των υποδοχέων της τυρόσινο-κινάσης



Η εταιρία SynBioSys συνέθεσε το 2006 ινσουλίνη από τον κνήκο. Οικονομικά λιγότερο κοστοβόρα.

**Ανάλογα ινσουλίνης**

**Ταχείας δράσης**

**Lispro, Eli Lilly and Company από ανασυνδυασμένο DNA**

**Aspart, Novo Nordisk, από ανασυνδυασμένο DNA**

**Glulisine, Sanofi-Aventis**

**Μακράς**

**Detemir, Novo Nordisk**

**Degludec, Novo Nordisk**

**Glargine insulin, Sanofi-Aventis**