



ΟΜΙΛΗΤΕΣ: Καθηγητής Ιωάννης Ματσούκας
Τμήμα Χημείας, Πανεπιστήμιο Πατρών

ΘΕΜΑ: Μιμητές Πεπτιδίων, Η Νέα Γενιά Φαρμακευτικών Προϊόντων. Η Ελληνική Συμβολή.
Non Peptide Mimetics: A New Generation of Drugs. The Discovery of AT1 Receptor Antagonists: a New Generation of Antihypertensives. The Greek contribution

ΤΟΠΟΣ: Αίθουσα Σεμιναρίων ΙΤΕ/ΕΙΧΗΜΥΘ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ: Τετάρτη, 15 Οκτωβρίου 2008

ΩΡΑ: 12:00

ΠΕΡΙΛΗΨΗ: Τον Φεβρουάριο του 1989 στο Gordon Conference με αντικείμενο την πεπτιδορμόνη Αγγειοτενσίνη και το σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης στο Los Angeles στις ΗΠΑ, ανακοινώθηκε από την Φαρμακευτική Εταιρία Dupont ότι ο πρώτος μη πεπτιδικός αναστολέας της Αγγειοτενσίνης ήταν ήδη σε κλινική δοκιμή. Πεπτιδικοί ανταγωνιστές, όπως η Σαριλεσίνη και η Σαραλασίνη, είχαν αποτύχει να γίνουν φάρμακα λόγω ακριβώς της πεπτιδικής των φύσης, η οποία τα καθιστούσε ασταθή λόγω της υδρόλυσης των πεπτιδικών δεσμών. Σε εκείνο το Συνέδριο ανακοινώθηκε για πρώτη φορά η Λοζαρτάνη για να ακολουθήσουν άλλες οκτώ Σαρτάνες μέχρι σήμερα οι οποίες αποτελούν τη νέα γενιά αντιυπερτασικών. Η ανακοίνωση για την πρώτη Σαρτάνη ήταν το επιστέγασμα μιας ερευνητικής προσπάθειας πολλών δεκαετιών αφ' ότου είχε ανακαλυφθεί και αναφερθεί στην βιβλιογραφία πριν 80 χρόνια περίπου το σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης σαν το υπεύθυνο για τη ρύθμιση της Αρτηριακής Πίεσης. Σταθμοί αυτής της μακροχρόνιας προσπάθειας ήταν η ανακάλυψη της Καπτοπρίλης (Καποτέν) από τον M. Ondetti το 1975 και της Λοσαρτάνης (Kozzar) από τον Timmermans το 1989. Σε αυτή την ανακοίνωση αναφέρονται τα σημαντικότερα και κύρια στάδια της πορείας Αξιοποίησης της Πανεπιστημιακής Έρευνας στο Πανεπιστήμιο Πατρών στο Σύστημα Ρενίνης – Αγγειοτενσίνης και ειδικότερα στον Σχεδιασμό, Ανακάλυψη και Εργαστηριακή Σύνθεση της δικής μας Σαρτάνης, της Ελσαρτάνης (Ελλάς + Σαρτάνη). Συνοπτικά τα κύρια στάδια είναι: 1) Το Πεπτίδιο (Εργαλείο), 2) Η Διαμόρφωση (Μηχανισμός), 3) Το Κυκλικό Πεπτίδιο (Πρόδρομο Προϊόν), 4) Μιμητής (Το Προϊόν). Στην ανακοίνωση αναφέρονται επίσης τα στρατηγικά βήματα τα οποία οδήγησαν στην επένδυση για αξιοποίηση της βασικής έρευνας, και η οποία επένδυση οδήγησε στην σύσταση της ELDRUG, Τεχνοβλαστού Υψηλής Τεχνολογίας με στόχο την ανάπτυξη της Ελσαρτάνης για Ιατρική χρήση ως Αντιυπερτασικό Προϊόν Νέας Γενιάς.



ABSTRACT:

The discovery of Losartan, a non peptide Angiotensin II Receptor antagonist and of our Ring Cluster Angiotensin II Receptor Conformation, were announced in 1989 during the Gordon Research Conference on Angiotensin and the Renin – Angiotensin – System (RAS). The drug was discovered in the Laboratories of Dupont and the announcement at the Conference was the approval for Clinical trials which led to the first Angiotensin II nonpeptide Receptor antagonist followed by another eight Sartans, now in medical use. Previous Angiotensin II peptide antagonists such as Sarilesin and Saralasin failed to become drugs due to its peptide nature rendering them susceptible to proteolytic enzymes which hydrolyze them. The announcement was the result of many years work on Angiotensin and the RAS System, since it was discovered 80 years ago. Breakthroughs in this evolution was the discovery of Captopril by Miguel Ondetti in 1975 and Losartan by Timmermans in 1989.

In this lecture the main steps followed in our laboratories in Patras will be presented, which led to the Discovery of our Elsartans. Briefly the main steps are: 1. Peptide (The tool), 2. Peptide Model (The ligand – receptor interaction), 3. Cyclic Peptide (The drug lead), 4. Non-peptide mimetic (The Drug). Also, the strategic steps are described, in the design and synthesis in our Laboratories of peptide and non peptide mimetics for important Peptides and Proteins such as Myelin Epitopes (MBP, PLP, MOG) implicated in Multiple Sclerosis, Thrombin Receptor Activating Peptides (TRAP) implicated in Angiogenesis and Cancer and Gonadotropin Releasing Hormone (GnRH) implicated in Fertility and Cancer.