



Τα επόμενα χρόνια αναμένεται να αυξηθεί ο αριθμός των ασθενών που κινδυνεύουν να εμφανίσουν κατάκλιση, μιας που ο πληθυσμός ηλικίας πάνω από 65 ετών προβλέπεται να αυξηθεί από 16% σήμερα, στο 20,4% μέχρι το 2031.

Για το λόγο αυτό μια οργανωμένη και πολυδιάστατη προσέγγιση του προβλήματος που ονομάζεται <κατακλίσεις> είναι σημαντική και απαραίτητη και πρέπει να αποτελέσει αναπόσπαστο κομμάτι στην μελλοντική αναβάθμιση των συστημάτων υγείας και στην Ελλάδα.

Γ2. ΙΣΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΟ ΧΡΟΝΙΟ ΤΡΑΥΜΑ:

ΤΟ ΠΑΡΑΔΕΙΓΜΑ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ ΟΡΜΟΝΩΝ

Ι. Αλεξάκη, Α. Γραβάνης, Η. Καστανάς

Εργ. Εργ. Ενδοκρινολογίας και Φαρμακολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Χρόνιο τραύμα και η θεραπεία του

Τα χρόνια τραύματα, τα οποία χαρακτηρίζονται από ελαττωματική ή καθόλου επούλωση έχουν ως κύρια αιτιολογία διατροφικούς παράγοντες (αυξημένα επίπεδα γλυκόζης), την ελαττωματική κυκλοφορία του αίματος (κιρσούς και φλεβοπάθειες) και μηχανικούς παράγοντες (τραύματα σε κινούμενες αρθρώσεις, συνεχής άσκηση πίεσης λόγω κατάκλισης). Τα τραύματα κατηγοριοποιούνται ανάλογα με την αιτιολογία, τη διάρκεια, τα μορφολογικά τους χαρακτηριστικά, τη θέση τους και το βαθμό της μόλυνσής τους. Σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα δεν υπάρχει κάποιος γενικός μηχανισμός, ο οποίος να ερμηνεύει την παθοφυσιολογία κάθε χρόνιου τραύματος και οι βασική βιολογική έρευνα σε αυτόν τον τομέα αναπτύχθηκε την τελευταία δεκαετία. Η εις βάθος κατανόηση των μηχανισμών επούλωσης θα δώσει νέες διαστάσεις στην κλινική αντιμετώπιση των χρόνιων τραυμάτων.

Υπάρχουν δύο μέθοδοι θεραπείας των χρόνιων τραυμάτων: η επούλωση ή η δημιουργία ενός αγγειοβριθούς ιστού για την κάλυψη των τενόντων ή των οστών, ο οποίος ακολουθήσει μπορεί να επικαλυφθεί με μόσχευμα.

Η επούλωση των τραυμάτων είναι μια πολύπλοκη διαδικασία, η οποία αφορά την αλληλεπίδραση διαφόρων κυτταρικών τύπων. Η φυσιολογική επούλωση διεκπεραιώνεται σε τρεις φάσεις: την φλεγμονή, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την ανάπλαση, οι οποίες αποτελούν μια διαδοχή κυτταρικών και βιοχημικών γεγονότων. Πλήθος φυσιολογικών και αντιμικροβιακών παραγόντων με ευεργετικές επιδράσεις στην επούλωση τραυμάτων βρίσκονται ακόμη σε πειραματικό στάδιο και στοχεύουν στην ανάπλαση των ιστών και των νεύρων και στην καταπολέμηση της αιμορραγίας και της σήψης. Εντατικές μελέτες διεξάγονται στο πεδίο των αυξητικών παραγόντων, οι οποίοι παίζουν προεξέχοντα ρόλο στην κυτταρική διαίρεση, την κυτταρική μετανάστευση και την διαφοροποίηση. Κατά την επούλωση τραυμάτων επάγουν την αγγειογένεση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, ρυθμίζουν την παραγωγή και την αποικοδόμηση του εξωκυτταρικού υλικού και έχουν χημειοτακτική δράση επί των κυττάρων φλεγμονής και των ινοβλαστών. Υπάρχουν επτά κύριες οικογένειες αυξητικών παρα-

γόντων με σημαντικό ρόλο στην επούλωση τραυμάτων: η οικογένεια του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα, (epidermal growth factor, EGF), του τροποποιητικού αυξητικού παράγοντα (transforming growth factor, TGF- α και β), του ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα (Insulin growth factor, IGF), του παράγοντα VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), των ιντερλευκινών (ILs) και η οικογένεια των αιμοποιητικών παραγόντων (π.χ. του CSF, colony stimulating factor). Οι αυξητικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στις αρχικές φάσεις της επούλωσης τραυμάτων, οδηγώντας σε ταχεία επούλωση. Τα χρόνια τραύματα, για τους λόγους που προαναφέρθηκαν, δε φθάνουν σε αυτό το στάδιο. Υπο συστηματική μελέτη βρίσκεται η αποτελεσματικότητα εξωγενούς επίδρασης με αυξητικούς παράγοντες στα χρόνια τραύματα. Η χορήγηση κυτοκινών αποτελεί μια επιπλέον προσέγγιση της θεραπείας των χρόνιων τραυμάτων. Οι κυτοκίνες, και ιδιαίτερα η ιντερφερόνη- α (INF- α και INF- α 2b), ελαττώνουν τον πολλαπλασιασμό των ινοβλατών και το σχηματισμό κολλαγόνου και φιμπροεκτίνης. Ο παράγοντας TNF (Tumor Necrosis Factor) είναι ένας παράγοντας με πολλαπλές αλληλεπιδράσεις με άλλες κυτοκίνες και μπορεί να επάγει και να ρυθμίζει τις ανοσοαντιδράσεις σε κάποιο αντιγονικό ερέθισμα. Σε ορισμένες περιπτώσεις όμως, μπορεί ο ίδιος ο TNF να επιδεινώσει το τραύμα, προκαλώντας τον κυτταρικό θάνατο των φυσιολογικών κυττάρων. Στις υπό μελέτη θεραπευτικές μεθόδους των τραυμάτων ανήκει και η χορήγηση στεροειδών ορμονών. Σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες τα οιστρογόνα αυξάνουν την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού, εν αντιθέσει με τα ανδρογόνα που έχουν ανοσοκατασταλτική δράση. Επίσης αναφέρεται η πειραματική διεξαγωγή συνδυαστικής θεραπείας, η οποία περιλαμβάνει χορήγηση αντιφλεγμονώδων παραγόντων, επαγωγών της έκκρισης κυτοκινών και σύγχρονη χορήγηση του προδρόμου στεροειδούς, της πρεγνενολόνης. Από το σύνολο των στεροειδών ορμονών, το ενδιαφέρον σε κλινικό και ερευνητικό επίπεδο έχουν προσελκύσει οι επινεφριδικές ορμόνες DHEA και ο θειικός της εστέρας, DHEAS, αφού εμφανίζουν αντιαποπτωτική δράση σε διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς. Επιπλέον, στο πλαίσιο της θεραπείας των τραυμάτων μελετάται η δράση αναστολέων πρωτεασών (προβλέπεται στο μέλλον ευρεία χρήση αλοιφών (portions and lotions) με διάφορους συνδυασμούς αυξητικών παραγόντων και αντιπρωτεασών), ο ρόλος ιχνοστοιχείων (Zn, Cu, Mn), αντιοξειδωτικών (βιταμίνη E, ασκορβικό οξύ), η επίδραση εξωγενούς χορήγησης φιμπροεκτίνης και πεπτιδίων του θύμου αδένος (τοπική χορήγηση θυμοσίνης άλφα 1 και βήτα 4 (T alpha 1R και T alpha beta 4R) αυξάνουν την εναπόθεση κολλαγόνου και επάγουν τη μετανάστευση των κερατινοκυττάρων και την αγγειογένεση). Επιπλέον, η απορύθμιση των επιπέδων παραγόντων, όπως το οξειδιο του αζώτου, οι προσταγγαλίνες και οι ενδοθηλίνες, σχετίζονται με περιπτώσεις φλεγμονής, τραύματος ή σήψης. Τέλος, νέα αντισηπτικά και αντιβιοτικά βρίσκονται υπό μελέτη.

Ο ρόλος των στεροειδών ορμονών στη θεραπεία τραυμάτων Πλήθος βιολογικών μελετών της τελευταίας δεκαετίας επικεντρώνεται στην πιθανή ευεργετική δράση των στεροειδών ορμονών στην επούλωση τραυμάτων. Σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα τα οιστρογόνα διευκολύνουν τη διαδικασία επούλωσης λόγω της ενίσχυσης των ανοσολογικών αντιδράσεων, ενώ τα ανδρογόνα έχουν ακριβώς αντίθετη δράση, η οποία μάλιστα πρέπει να διεξα-



γεται μέσω της ενεργοποίησης των κλασικών ενδοκυττάρων υποδοχέων ανδρογόνων, γιατί αναστολείς των υποδοχέων αυτών (π.χ. φλουταμίδη) έχουν παρόμοια ευεργετική δράση με τα οιστρογόνα. Υπό μελέτη βρίσκεται σε διάφορους κλάδους της ιατρικής και της βιολογίας η ορμόνη των επινεφριδίων DHEA και το θειικό της παράγωγο DHEAS, οι οποίες είναι οι αφθονότερες στα επινεφρίδια παραγόμενες ορμόνες στον άνθρωπο και οι οποίες εμφανίζουν πλειοτροπικές δράσεις, στις οποίες συγκαταλέγονται η υπογλυκαιμική τους δράση και η ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος. Η προκαλούμενη από την DHEA ελάττωση της συγκέντρωσης της γλυκόζης στο αίμα με αυξημένη πρόσληψη της τελευταίας από τα κύτταρα, ευνοεί την επουλωτική διαδικασία, ενώ ήδη έχει αποδειχθεί ότι η DHEA επάγει τις ανοσολογικές αντιδράσεις ενισχύοντας τη δραστικότητα των Τ-λεμφοκυττάρων μετά από κάποιο τραύμα ή αιμορραγία. Οι δράσεις της αυτές διεξάγονται μέσω της ενεργοποίησης υποδοχέων οιστρογόνων, εφόσον καταστέλλονται με σύγχρονη χορήγηση ενός αναστολέα των οιστρογονικών υποδοχέων (ICI 182,780). Η σημασία της DHEA στην ενίσχυση του ανοσοποιητικού συστήματος την καθιστά πιθανό παράγοντα αναστολής ή καταπολέμησης της σήψης, κάτι το οποίο βρίσκεται σε συμφωνία με τα χαμηλά επίπεδα της DHEA στις περιπτώσεις σηπτικού σοκ. Παρουσιάζει επομένως ενδιαφέρον, σε ερευνητικό και κλινικό επίπεδο, η κατανόηση του ρόλου της DHEA και της DHEAS στη διαδικασία επούλωσης και σε καταστάσεις φλεγμονής και σήψης. Επιπροσθέτως, πολύ πρόσφατες μελέτες υποδεικνύουν τη δράση των ορμονών αυτών (DHEA και DHEAS) στην αναστολή της απόπτωσης διαφόρων κυτταρικών πληθυσμών, λειτουργία που θα μπορούσε να επιταχύνει την επούλωση τραυμάτων. Αντιαποπτωτική δράση έχουν οι ορμόνες αυτές στους νευρώνες, γεγονός που τις καθιστά ίσως χρήσιμους παράγοντες στην ανάπλαση των νευρικών κυττάρων μετά από τραύματα. Δεδομένου ότι η επαναδημιουργία των νευρώνων ενός τραύματος αποτελεί βασική προϋπόθεση για την ομαλή επούλωσή του, ο ρόλος των ανωτέρω ορμονών θα μπορούσε να είναι ιδιαίτερα σημαντικός κατά την επούλωση τραυμάτων.

Οι ορμόνες DHEA και DHEAS πλεονεκτούν ως ευεργετικοί παράγοντες επούλωσης σε σχέση με το κλασικό οιστρογόνο 17β-οιστραδιόλη, λόγω αυξημένης επικινδυνότητας της τελευταίας ορμόνης στην ανάπτυξη καρκίνου. Αντιθέτως, η DHEA δεν εμφανίζει μιτογόνο δράση η ίδια, παρά μόνον αν μεταβολισθεί σε οιστρογόνα ή ανδρογόνα. Εμφανίζει επομένως μεγάλο ενδιαφέρον η μελέτη της ενζυμικής ενεργότητας (ανίχνευση ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό της DHEA και η μελέτη της δραστικότητάς τους) στους ιστούς, στους οποίους θα χορηγείται τοπικά η DHEA. Γνωρίζοντας όμως ότι είναι πιθανότατα η μεταφορά της DHEA ή των προϊόντων του μεταβολισμού της μέσω της κυκλοφορίας σε άλλους ιστούς, θα ήταν ιδιαίτερως χρήσιμη η ανάπτυξη μέσω βιοτεχνολογικών μεθόδων νέων στεροειδών ορμονών, συγγενών της DHEA και με ανάλογες ιδιότητες, που όμως να αδυνατούν να μεταβολισθούν παραπέρα σε μιτογόνες ορμόνες, όπως η οιστραδιόλη.

Νευροστεροειδή

Μελέτες την τελευταία δεκαετία υποδεικνύουν ότι τα επινεφρίδια δεν είναι η μοναδική θέση βιοσύνθεσης των στεροειδών ορμονών DHEA και DHEAS. Σύνθεσή τους έχει διαπιστωθεί και στο Κεντρικό

Νευρικό Σύστημα, γεγονός που ώθησε τους επιστήμονες να τις χαρακτηρίσουν ως νευροστεροειδή. Στην ομάδα των νευροστεροειδών κατατάσσονται και άλλες στεροειδείς ορμόνες, παραγόμενες σε διάφορες θέσεις και σε διάφορους κυτταρικούς τύπους του νευρικού συστήματος, όπως είναι η προγεστερόνη, η προγεστερόνη, η αλλοπρογεστερόνη και παράγωγά τους.

Τα Νευροστεροειδή, και κυριότερα η DHEA, έχουν κερδίσει το ενδιαφέρον της επιστημονικής κοινότητας αλλά κι ενός ευρύτερου κοινού χάρη στις πολλαπλές ευεργετικές δράσεις της κυρίως στην πρόληψη αλλά και τη θεραπεία διαφόρων ασθενειών. Η DHEA έχει χαρακτηριστεί ως το ελιξήριο νεότητας, όχι αδικώς αν αναλογισθεί κανείς τη δράση της κατά της αρτηριοσκλήρωσης, της οστεοπόρωσης, και ιδιαίτερα της απώλειας μνήμης και της έκπτωσης των διανοητικών λειτουργιών. Ευεργετική επίδραση της DHEA έχει διαπιστωθεί επιπλέον κατά του διαβήτη και της αιμολυτικής αναιμίας, καθώς και κατά της παχυσαρκίας, ενώ επιπλέον η DHEA και το θειικό της παράγωγο ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Η χορήγηση στεροειδών ορμονών για την αποφυγή της εκφύλισης του νευρικού ιστού αποτελεί ενεργό πεδίο μελέτης τα τελευταία χρόνια. Η χορήγηση οιστρογόνων και ανδρογόνων, των οποίων η νευροπροστατευτική δράση είναι ευρέως αποδεκτή, αποφεύγεται λόγω της έντονα μιτογόνου δράσης τους, με αποτέλεσμα το ενδιαφέρον να επικεντρώνεται στη χορήγηση Νευροστεροειδών, όπως της DHEA, ως θεραπεία υποκατάστασης ή ως διαιτητικό συμπλήρωμα.

Η διαρκής αύξηση του μέσου χρόνου επιβίωσης έχει οδηγήσει σε σημαντικότερη αύξηση του αριθμού των πασχόντων από εκφυλιστικά νοσήματα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος που συνοδεύουν συχνά το γήρας. Οι κοινωνικές και ηθικές συνέπειες των νόσων υποβάθμισης της διανοητικής λειτουργίας, όπως οι νόσοι Alzheimer και Huntington, επιβάλλουν τη σύνθεση νέων ουσιών, αποτελεσματικών και ασφαλών τόσο στην πρόληψη όσο και στην αντιμετώπιση των εκφυλιστικών νόσων του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος.

Τα νευροστεροειδή εκτός από ενδοκρινή δράση, έχουν και δράση ανάλογη αυτής των νευροδιαβιβαστών. Έχουν δυνατότητα δράσης μέσω ενεργοποίησης μεμβρανικών υποδοχέων και ιοντικών καναλιών, δρώντας ως αλλοστερικοί ενεργοποιητές των υποδοχέων νευροδιαβιβαστών GABAA, NMDA και σίγμα(σ), ενώ ασκούν τη δράση τους και μέσω δέσμευσης σε ενδοκυττάρους υποδοχείς κλασικών στεροειδών ορμονών.

Απόδειξη για τη σύνδεση των νευροστεροειδών σε κλασικούς ενδοκυττάρους υποδοχείς στεροειδών υπάρχει σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα μόνον για την προγεστερόνη, η οποία εκτός από νευροστεροειδής ορμόνη είναι κυρίως μία κλασική γοναδικής προέλευσης στεροειδής ορμόνη, η οποία όπως στην περιφέρεια, έτσι και στο νευρικό ιστό ακολουθεί τον κλασικό γενωμικό μηχανισμό δράσης. Επάγει τη μελίωση σε νευρικά κύτταρα μέσω της πρόσδεσής της στον ενδοκυττάριο υποδοχέα προγεστερόνης με επακόλουθη την ενεργοποίηση της μεταγραφής συγκεκριμένων γονιδίων. Επιπλέον, πειραματικά δεδομένα υποδηλώνουν μία παρακρινή δράση των νευροστεροειδών ορμονών, δράση ανάλογη αυτής των νευροδιαβιβαστών.

Το ερευνητικό μας έργο

α. Η δράση των νευροστεροειδών μέσω υποδοχέων στεροειδών



Δεδομένης της αντιαποπτωτικής δράσης των νευροστεροειδών ορμονών στα νευρικά κύτταρα, κρίναμε ενδιαφέρουσα την ανίχνευση μιας παρόμοιας δράσης των ορμονών αυτών στα επιθηλιακά κύτταρα. Τα υπό μελέτη νευροστεροειδή είναι η DHEA, η DHEAS και η αλλοπρεγνενολόνη, οι οποίες, με προσεξάρχουσα την DHEAS, εμφανίζονται εν συγκρίσει με τα άλλα νευροστεροειδή σε μεγαλύτερη αφθονία στον ορρό. Επιπροσθέτως, στους σκοπούς του ερευνητικού μας έργου ανήκει και η διαλεύκανση μηχανισμών δράσης των νευροστεροειδών ορμονών εντός του κυττάρου. Οι μελέτες διεξάγονται σε επιθηλιακά καρκινικά κύτταρα μαστού και σε κύτταρα φαιοχρωμοκυττώματος με φαινότυπο επιθηλιακών κυττάρων. Σύμφωνα με τα πειραματικά μας δεδομένα και σε αυτές τις κυτταρικές σειρές τα υπό μελέτη νευροστεροειδή αναστέλλουν σημαντικά την απόπτωση

Ως γνωστό, οι κλασικές στεροειδείς ορμόνες (ανδρογόνα, οιστρογόνα, προγεστερινοειδή) δρουν κυρίως μέσω της ενεργοποίησης ενδοκυττάρων υποδοχέων με τελικό αποτέλεσμα τον έλεγχο της μεταγραφής συγκεκριμένων γονιδίων. Σύμφωνα με πρόσφατα δεδομένα, η δράση των κλασικών στεροειδών ορμονών διεξάγεται σε πολλές περιπτώσεις και μέσω της πρόσδεσής τους σε μεμβρανικούς υποδοχείς, ειδικούς για στεροειδείς ορμόνες. Σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα οι μηχανισμοί δράσης των ορμονών DHEA και DHEAS αφορούν εν ολίγοις την ενεργοποίηση υποδοχέων νευροδιαβιβαστών (GABAA NMDA και σίγμα υποδοχέων), καθώς και τη δράση τους ως αντιοξειδωτικά. Σηριζόμενοι στην ανάλογη στερεοδομή και δράση των νευροστεροειδών με τις κλασικές στεροειδείς ορμόνες, στοχεύουμε μέσω του ερευνητικού μας έργου στην ανίχνευση της σύνδεσης των νευροστεροειδών στους κλασικούς ενδοκυττάρους υποδοχείς στεροειδών, καθώς επίσης και στην διαπίστωση πιθανής ύπαρξης επιπλέον υποδοχέων στεροειδών, βρισκόμενων στην κυτταρική μεμβράνη. Η σύνδεση των μελετούμενων νευροστεροειδών στους μεμβρανικούς αυτούς υποδοχείς στεροειδών θα μπορούσε να πυροδοτήσει δεύτερα μηνύματα μεταφοράς εξωκυττάρων σινιάλων, όπως είναι η αύξηση των ενδοκυττάρων επιπέδων των ιόντων ασβεστίου (Ca²⁺), με τελικό αποτέλεσμα τον έλεγχο του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της απόπτωσης, της μεταγραφής γονιδίων και της παραγωγής πρωτεϊνών. Σύμφωνα με τα έως τώρα πειραματικά μας δεδομένα, οι ορμόνες DHEA, DHEAS και η αλλοπρεγνενολόνη συνδέονται στους κλασικούς ενδοκυττάρους υποδοχείς στεροειδών (οιστρογόνων, ανδρογόνων και προγεστερόνης) με διαφορετική συγγένεια η κάθε μία. Επιπλέον, στις μελετούμενες κυτταρικές σειρές βρέθηκαν μεμβρανικοί υποδοχείς οιστραδιόλης, τεστοστερόνης και προγεστερόνης, με συγγένεια και για τα υπό μελέτη νευροστεροειδή.

β. Η δράση των νευροστεροειδών μέσω ενός υποδοχέα ξενοβιοτικών ουσιών (AhR)

Η ευεργετική δράση των ορμονών DHEA και DHEAS επί των τραυμάτων πιθανόν να οφείλεται στην αντιοξειδωτική τους δράση, η οποία σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα αιτιολογείται από τη στερεοδομή των στεροειδών ορμονών ή από την απ' ευθείας προστασία που ασκούν στη μιτοχονδριακή μεμβράνη. Εμείς συνδέσαμε την αντιοξειδωτική δράση των Νευροστεροειδών με έναν υποδοχέα που προσφάτως βρίσκεται υπό έντονη μελέτη, τον

υποδοχέα αρωματικών πολυκυκλικών υδρογονανθράκων, AhR (Aryl hydrocarbon Receptor), του οποίου η ενδογενής φυσιολογικά προσδεδεμένη ουσία παραμένει άγνωστη, γι' αυτό και καλείται «ορφανός» υποδοχέας. Ενεργοποιείται από την πρόσδεση εξωγενών ουσιών (κυρίως διοξινών, όμως και φυτικών ξενοβιοτικών ουσιών και διαφόρων καρκινογόνων), ενώ αναστέλλεται από διάφορες φυσικές αντιοξειδωτικές ουσίες. Πρόκειται για ένα στο κυτταρόπλασμα ευρισκόμενο υποδοχέα, ο οποίος μετά την ενεργοποίησή του από τις ξενοβιοτικές ουσίες μεταφέρεται στον πυρήνα, όπου δρα ως μεταγραφικός παράγοντας και επάγει τη μεταγραφή των γονιδίων των κυτοχρωμικών ενζύμων P4501A1/1A2 και 1B1, τα οποία μεταβολίζουν ξενοβιοτικές ουσίες και στεροειδή. Οι ίδιες δηλαδή εξωγενείς ουσίες επάγουν το μεταβολισμό τους μέσω της ενεργοποίησης του εν λόγω υποδοχέα. Με μελέτες δέσμησης σε καρκινικά επιθηλιακά κύτταρα διαπιστώσαμε την ικανότητα δέσμησης των υπό μελέτη στεροειδών στον υποδοχέα αυτόν. Προτιθέμεθα στο άμεσο μέλλον να μετρήσουμε στο ίδιο κυτταρικό μοντέλο την επίδραση των νευροστεροειδών ορμονών στην ενεργότητα των κυτοχρωμικών ενζύμων CYP1A1, 1A2 και 1B1.

Συμπερασματικά, η μελέτη μας αφορά το μηχανισμό δράσης των στεροειδών ορμονών DHEA, DHEAS και της αλλοπρεγνενολόνης σε επιθηλιακά κύτταρα. Τα αποτελέσματα υποδεικνύουν τη δέσμηση των ορμονών αυτών στους κλασικούς ενδοκυτταρικούς υποδοχείς στεροειδών, καθώς και σε ειδικές μεμβρανικές θέσεις, μέσω των οποίων ρυθμίζουν δεύτερα κυτταρικά σιινιάλα, όπως την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ελεύθερου και ιονισμένου ασβεστίου. Τέλος, εμφανίζουν ικανότητα δέσμησης και στον υποδοχέα ξενοβιοτικών AhR, στην οποία πιθανόν να οφείλουν την αντιοξειδωτική τους δράση. Η κατανόηση των μηχανισμών δράσης αυτών των στεροειδών ορμονών, θα θέσει το γνωστικό υπόβαθρο για την περαιτέρω κλινική τους χρήση.

Δ1. ΝΟΜΙΚΟ ΠΛΑΙΣΙΟ ΚΑΤ' ΟΙΚΟΝ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ

Μαρία Μαστοράκη,

Δικηγορικό Γραφείο Γ Στεφανάκη & Συνεργατών

Γιάννης Σ. Καλαντζάκης,

Η κατ' οίκον νοσηλεία αποτελεί δικαίωμα των ασθενών και τμήμα της πρωτοβάθμιας φροντίδας σχεδόν καθενός από τα σύγχρονα ευρωπαϊκά συστήματα υγείας. Στα περισσότερα από αυτά, περιγράφεται με σαφήνεια η αρχή, η οποία διέπει την κατ' οίκον νοσηλεία ως επιλογή κάτω από το δόγμα «as ambulatory as possible». Ως κατ' οίκον νοσηλεία αναφέρεται εδώ η μακρόχρονη νοσηλευτική φροντίδα χρονίων ή βαρέως πασχόντων ασθενών ή/και η χρόνια νοσηλευτική φροντίδα ατόμων στην τέταρτη ηλικία (long term care ή chronic care). Η ποικιλία ορισμών και των επακολούθων νομικών προσδιορισμών τους ανά σύστημα υγείας θα αναλυθεί στην εισήγηση με παραδείγματα.

Οι νομικοί προσανατολισμοί τέτοιων ενεργειών περιλαμβάνουν: την κατοχύρωση των δικαιωμάτων των ασθενών σε τέτοιες θεραπείες, στη διαδικασία επιλογής των επαγγελματιών υγείας, στον προσδιορισμό της ποιότητας των προσφερομένων υπηρεσιών